COMPUESTOS NOVEDOSOS

Campo de la invención

La presente invención hace referencia a compuestos de heteroarilos que contienen nitrógeno de 5 miembros sustituido, tales como triazoles, donde el anillo heteroarilo está sustituido adicionalmente, opcionalmente a través de un grupo enlazador tal como -NH-, con un grupo cíclico el cual, a su vez, está sustituido en la posición α. La presente invención hace referencia además a sales, solvatos, profármacos y composiciones farmacéuticas asociados, y al uso de dichos compuestos en el tratamiento y la prevención de trastornos y enfermedades médicas, más particularmente a través de la inhibición de NLRP3.

Antecedentes

Un miembro de la familia del receptor similar a NOD (NLR), el inflamasoma de la proteína 3 que contiene un dominio de pirina (NLRP3) es un componente del proceso inflamatorio y su actividad anómala es patógena en trastornos hereditarios, tales como los síndromes periódicos asociados con criopirina (CAPS) y enfermedades complejas, tales como esclerosis múltiple, diabetes de tipo 2, enfermedad de Alzheimer y aterosclerosis.

La NLRP3 es una molécula de señalización intracelular que detecta muchos factores derivados de patógenos, ambientales y derivados de hospedadores. Tras la activación, la NLRP3 se une a la proteína tipo punto asociada a la apoptosis que contiene un dominio de activación y reclutamiento de caspasa (ASC). Luego, el ASC se polimeriza para formar un agregado grande conocido como punto de ASC. El ASC polimerizado interactúa a su vez con la cisteína proteasa caspasa-1 para formar un complejo denominado inflamasoma. Esto da como resultado la activación de caspasa-1, que escinde las formas precursoras de las citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-18 (denominadas pro-IL-1β y pro-IL-18, respectivamente) para activar de este modo estas citocinas. La caspasa-1 también media un tipo de muerte celular inflamatoria conocida como piroptosis. El punto de ASC también puede reclutar y activar la caspasa-8, que puede procesar pro-IL-1β y pro-IL-18 y activar la muerte celular apoptótica.

La caspasa-1 escinde pro-IL-1β y pro-IL-18 para producir sus formas activas, las cuales se secretan desde la célula. La caspasa-1 activa también escinde la gasdermina-D para desencadenar la piroptosis. A través de su control de la vía de muerte celular piroptótica, la caspasa-1 también media la liberación de moléculas de alarmina, tales como IL-33 y la proteína del grupo de caja 1 de alta movilidad (HMGB1). La caspasa-1 también escinde la

IL-1R2 intracelular, lo cual da como resultado su degradación y permite la liberación de IL-1α. En las células humanas, la caspasa-1 también puede controlar el procesamiento y la secreción de IL-37. Una cantidad de otros sustratos de caspasa-1, tales como componentes del citoesqueleto y la vía de glicólisis, puede contribuir a la inflamación dependiente de caspasa-1.

Los puntos de ASC dependientes de la NLRP3 se liberan hacia el entorno extracelular, donde pueden activar la caspasa-1, inducir el procesamiento de los sustratos de la caspasa-1 y propagar la inflamación.

Las citocinas activas derivadas de la activación del inflamasoma NLRP3 son impulsores importantes de la inflamación e interactúan con otras vías de citocina para dar forma a la respuesta inmunitaria a infecciones y heridas. Por ejemplo, la señalización de IL-1β induce la secreción de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF. IL-1β e IL-18 actúan de forma sinérgica con IL-23 para inducir la producción de IL-17 a través de linfocitos Th17 CD4 de memoria y a través de linfocitos T γδ en ausencia de acoplamiento con el receptor de linfocitos T. IL-18 e IL-12 también actúan de forma sinérgica para inducir la producción de IFN-γ a partir de linfocitos T de memoria y linfocitos NK que impulsan una respuesta de Th1.

El síndrome de Muckle-Wells (MWS), el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), enfermedades de CAPS hereditarias, son provocadas por mutaciones de ganancia de función en NLRP3, lo cual define a NLRP3 como un componente fundamental del proceso inflamatorio. También se ha relacionado la NLRP3 con la patogénesis de una cantidad de enfermedades complejas, que incluyen de forma destacada trastornos metabólicos tales como la diabetes de tipo 2, aterosclerosis, obesidad y gota.

Se empieza a observar una función de NLRP3 en enfermedades del sistema nervioso central, y también se ha demostrado que la NLRP3 afecta las enfermedades pulmonares. Además, la NLRP3 cumple una función en el desarrollo de enfermedades hepáticas, enfermedades renales y el envejecimiento. Muchas de estas asociaciones se definieron mediante el uso de ratones *Nlrp3*$^{-/-}$, pero también se ha adquirido conocimiento acerca de la activación específica de NLRP3 en estas enfermedades. En la diabetes mellitus de tipo 2 (T2D), la deposición de polipéptidos amiloides del islote en el páncreas activa la señalización de NLRP3 e IL-1β, lo que da como resultado la muerte celular e inflamación.

Se ha demostrado que varias moléculas pequeñas inhiben el inflamasoma NLRP3. La gliburida inhibe la producción de IL-1β en concentraciones micromolares como respuesta a la activación de NLRP3, pero no de NLRC4 o NLRP1. Otros inhibidores de NLRP3 débiles caracterizados anteriormente incluyen partenolida, 3,4-metilendioxi-β-nitroestireno y dimetilsulfóxido (DMSO), aunque estos agentes tienen una potencia limitada y son no específicos.

Los tratamientos actuales para enfermedades relacionadas con NLRP3 incluyen agentes biológicos que seleccionan como objetivo a IL-1. Estos son el antagonista del receptor de IL-1 recombinante, anakinra, el anticuerpo de IL-1β neutralizante, canakinumab, y el receptor señuelo soluble de IL-1, rilonacept. Estos abordajes han sido exitosos en el tratamiento de CAPS y estos agentes biológicos se han utilizado en ensayos clínicos para otras enfermedades asociadas con IL-1β.

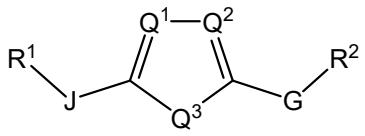
Determinados compuestos que contienen sulfonilurea también se describen como inhibidores de NLRP3 (ver, por ejemplo, Baldwin et ál., J. Med. Chem., 59(5), 1691-1710, 2016; y WO 2016/131098 A1, WO 2017/129897 A1, WO 2017/140778 A1, WO 2017/184604 A1, WO 2017/184623 A1, WO 2017/184624 A1, WO 2018/136890 A1, WO 2018/015445 A1, WO 2018/215818 A1, WO 2019/008029 A1, WO 2019/008025 A1, WO 2019/034697 A1, WO 2019/034696 A1, WO 2019/034686 A1, WO 2019/034688 A1, WO 2019/034690 A1, WO 2019/034692 A1 y WO 2019/034693 A1). Además, WO 2019/068772 A1 describe una cantidad de sulfoximina ureas como inhibidores de NLRP3.

Se han sugerido como inhibidores de IL-8 determinados compuestos de sulfonilo heterocíclicos, que incluyen una cantidad de compuestos de sulfonil tiadiazol y sulfonil oxadiazol (ver, por ejemplo, GB 2 379 218 A y GB 2 380 190 A). No obstante, la secreción de IL-8 está controlada por vías distintas de la activación de NLRP-3.

Existe una necesidad de proveer compuestos con mejores propiedades farmacológicas, fisiológicas y/o fisicoquímicas, y/o aquellos que proporcionen una alternativa útil a compuestos conocidos.

Compendio de la invención

Un primer aspecto de la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

donde:

cada uno de Q^1 y Q^2 se selecciona independientemente de N o CR^q, siempre y cuando al menos uno de Q^1 y Q^2 sea N;

Q^3 es O, S o NR^{qq};

cada R^q se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N_3$, -SH, $-SO_2H$, $-SO_2NH_2$ o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir un grupo cíclico, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono;

cada R^{qq} se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos de N, O S en su estructura de carbono;

J es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO(=NR^{jj})-$, -CO-, $-C(=S)-$, $-C(R^j)_2-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-C(=NR^{jj})-$, $-NR^{jj}-$, $-O-C(R^j)_2-$, $-O-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-O-C(=NR^{jj})-$, $-S-C(R^j)_2-$, $-S-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-S-C(=NR^{jj})-$, $-SO-C(R^j)_2-$, $-SO-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-SO-C(=NR^{jj})-$, $-SO-NR^{jj}-$, $-SO_2-C(R^j)_2-$, $-SO_2-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-SO_2-C(=NR^{jj})-$, $-SO_2-NR^{jj}-$, $-SO(=NR^{jj})-C(R^j)_2-$, $-SO(=NR^{jj})-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-SO(=NR^{jj})-NR^{jj}-$, $-CO-C(R^j)_2-$, $-CO-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-CO-C(=NR^{jj})-$, $-CO-NR^{jj}-$, $-C(=S)-C(R^j)_2-$, $-C(=S)-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-C(R^j)_2-O-$, $-C(R^j)_2-S-$, $-C(R^j)_2-SO-$, $-C(R^j)_2-SO_2-$, $-C(R^j)_2-SO(=NR^{jj})-$, $-C(R^j)_2-CO-$, $-C(R^j)_2-C(=S)-$, $-C(R^j)_2-C(R^j)_2-$, $-C(R^j)_2-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-C(R^j)_2-C(=NR^{jj})-$, $-C(R^j)_2-NR^{jj}-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-O-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-S-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-SO-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-SO_2-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-SO(=NR^{jj})-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-CO-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-C(=S)-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-C(R^j)_2-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-C(=NR^{jj})-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-NR^{jj}-$, $-C(=NR^{jj})-O-$, $-C(=NR^{jj})-S-$, $-C(=NR^{jj})-SO-$, $-C(=NR^{jj})-SO_2-$, $-C(=NR^{jj})-CO-$, $-C(=NR^{jj})-C(R^j)_2-$, $-C(=NR^{jj})-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-C(=NR^{jj})-C(=NR^{jj})-$, $-C(=NR^{jj})-NR^{jj}-$, $-NR^{jj}-SO-$, $-NR^{jj}-SO_2-$, $-NR^{jj}-SO(=NR^{jj})-$, $-NR^{jj}-CO-$, $-NR^{jj}-C(R^j)_2-$, $-NR^{jj}-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-NR^{jj}-C(=NR^{jj})-$, $-CR^{jjj}=CR^{jjj}-$, $-CR^{jjj}=N-$, $-N=CR^{jjj}-$ o $-C\equiv C-$;

cada R^j se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N_3$, -SH, $-SO_2H$, $-SO_2NH_2$ o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir un grupo cíclico, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono;

cada R^{jj} se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono;

cada R^{jjj} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono;

o donde, opcionalmente, cualesquiera dos o tres R^{j}, cualesquiera dos R^{jj}, cualesquiera dos o tres de R^{jjj}, o cualesquiera dos o tres de R^{j}, R^{jj} y R^{jjj}, junto con el átomo o átomos a los que están acoplados, pueden formar un grupo cíclico saturado o insaturado, donde el grupo cíclico puede sustituirse opcionalmente;

R^1 es un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono;

G es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO(=NR^{gg})-$, -CO-, $-C(=S)-$, $-C(R^{g})_2-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-C(=NR^{gg})-$, $-NR^{gg}-$, $-O-C(R^{g})_2-$, $-O-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-O-C(=NR^{gg})-$, $-S-C(R^{g})_2-$, $-S-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-S-C(=NR^{gg})-$, $-SO-C(R^{g})_2-$, $-SO-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-SO-C(=NR^{gg})-$, $-SO-NR^{gg}-$, $-SO_2-C(R^{g})_2-$, $-SO_2-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-SO_2-C(=NR^{gg})-$, $-SO_2-NR^{gg}-$, $-SO(=NR^{gg})-C(R^{g})_2-$, $-SO(=NR^{gg})-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-SO(=NR^{gg})-NR^{gg}-$, $-CO-C(R^{g})_2-$, $-CO-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-CO-C(=NR^{gg})-$, $-CO-NR^{gg}-$, $-C(=S)-C(R^{g})_2-$, $-C(=S)-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-C(R^{g})_2-O-$, $-C(R^{g})_2-S-$, $-C(R^{g})_2-SO-$, $-C(R^{g})_2-SO_2-$, $-C(R^{g})_2-SO(=NR^{gg})-$, $-C(R^{g})_2-CO-$, $-C(R^{g})_2-C(=S)-$, $-C(R^{g})_2-C(R^{g})_2-$, $-C(R^{g})_2-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-C(R^{g})_2-C(=NR^{gg})-$, $-C(R^{g})_2-NR^{gg}-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-O-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-S-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-SO-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-SO_2-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-SO(=NR^{gg})-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-CO-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-C(=S)-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-C(R^{g})_2-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-C(=NR^{gg})-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-NR^{gg}-$, $-C(=NR^{gg})-O-$, $-C(=NR^{gg})-S-$, $-C(=NR^{gg})-SO-$, $-C(=NR^{gg})-SO_2-$, $-C(=NR^{gg})-CO-$, $-C(=NR^{gg})-C(R^{g})_2-$, $-C(=NR^{gg})-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-C(=NR^{gg})-C(=NR^{gg})-$, $-C(=NR^{gg})-NR^{gg}-$, $-NR^{gg}-SO-$, $-NR^{gg}-SO_2-$, $-NR^{gg}-SO(=NR^{gg})-$, $-NR^{gg}-CO-$, $-NR^{gg}-C(R^{g})_2-$, $-NR^{gg}-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-NR^{gg}-C(=NR^{gg})-$, $-CR^{ggg}=CR^{ggg}-$, $-CR^{ggg}=N-$, $-N=CR^{ggg}-$ o $-C\equiv C-$;

cada R^{g} se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N_3$, -SH, $-SO_2H$, $-SO_2NH_2$ o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir un grupo cíclico, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo

puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono;
cada R^{gg} se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono;
cada R^{ggg} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono;
o donde, opcionalmente, cualesquiera dos o tres R^{g}, cualesquiera dos R^{gg}, cualesquiera dos o tres de R^{ggg}, o cualesquiera dos o tres de R^{g}, R^{gg} y R^{ggg}, junto con el átomo o átomos a los que están acoplados, pueden formar un grupo cíclico saturado o insaturado, donde el grupo cíclico puede sustituirse opcionalmente; y
R^2 es un grupo cíclico sustituido en la posición α, donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de forma adicional.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, un grupo sustituyente “hidrocarbilo” o un resto de hidrocarbilo en un grupo sustituyente incluye solamente átomos de carbono e hidrógeno, pero, a menos que se indique lo contrario, no incluye ningún heteroátomo tal como N, O o S en su estructura de carbono. Un grupo/resto hidrocarbilo puede ser saturado o insaturado (lo que incluye aromático) y puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos donde, a menos que se indique lo contrario, el grupo cíclico no incluye ningún heteroátomo tal como N, O o S en su estructura de carbono. Los ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen grupos/restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo y combinaciones de todos estos grupos/restos. Típicamente, un grupo hidrocarbilo es un grupo hidrocarbilo C_1-C_{20}. Más típicamente, un grupo hidrocarbilo es un grupo hidrocarbilo C_1-C_{15}. Más típicamente, un grupo hidrocarbilo es un grupo hidrocarbilo C_1-C_{10}. Un grupo “hidrocarbileno” se define de forma similar a un grupo hidrocarbilo divalente.

Un grupo sustituyente “alquilo” o un resto de alquilo en un grupo sustituyente puede ser lineal (es decir, de cadena recta) o ramificado. Los ejemplos de grupos/restos alquilo incluyen grupos/restos de metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo y *n*-pentilo. A menos que se exprese lo contrario, el término “alquilo” no incluye “cicloalquilo”.

Típicamente, un grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{12}. Más típicamente, un grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_6. Un grupo “alquileno” se define de forma similar a un grupo alquilo divalente.

Un grupo sustituyente “alquenilo” o un resto de alquenilo en un grupo sustituyente hace referencia a un grupo o resto de alquilo insaturado con uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos de grupos/restos alquenilo incluyen grupos/restos de etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1,4-hexadienilo. A menos que se exprese lo contrario, el término “alquenilo” no incluye “cicloalquenilo”. Típicamente, un grupo alquenilo es un grupo alquenilo C_2-C_{12}. Más típicamente, un grupo alquenilo es un grupo alquenilo C_2-C_6. Un grupo “alquenileno” se define de forma similar a un grupo alquenilo divalente.

Un grupo sustituyente “alquinilo” o un resto de alquinilo en un grupo sustituyente hace referencia a un grupo o resto de alquilo insaturado que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos de grupos/restos alquinilo incluyen grupos/restos de etinilo, propargilo, but-1-inilo y but-2-inilo. Típicamente, un grupo alquinilo es un grupo alquinilo C_2-C_{12}. Más típicamente, un grupo alquinilo es un grupo alquinilo C_2-C_6. Un grupo “alquinileno” se define de forma similar a un grupo alquinilo divalente.

Un grupo sustituyente “cíclico” o un resto cíclico en un grupo sustituyente hace referencia a cualquier anillo de hidrocarbilo, donde el anillo de hidrocarbilo puede ser saturado o insaturado (incluso aromático) y puede incluir uno o más heteroátomos, por ejemplo, N, O o S, en su estructura de carbono. Los ejemplos de grupos cíclicos incluyen grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclicos, arilo y heteroarilo, tal como se trata a más adelante. Un grupo cíclico puede ser monocíclico, bicíclico (por ejemplo, puenteado, fusionado o espiro) o policíclico. Típicamente, un grupo cíclico es un grupo cíclico de 3 a 12 miembros, lo que significa que contiene de 3 a 12 átomos anulares. Más típicamente, un grupo cíclico es un grupo monocíclico de 3 a 7 miembros, lo que significa que contiene de 3 a 7 átomos anulares.

Tal como se usa en la presente, donde se indica que un grupo cíclico es monocíclico, debe entenderse que el grupo cíclico no se sustituye con un sustituyente de puenteado divalente (por ejemplo, -O-, -S-, -NH-, $-N(R^{\beta})-$, $-N(O)(R^{\beta})-$, $-N^{+}(R^{\beta})_2-$ o $-R^{\alpha}-$) para formar un sustituyente puenteado, fusionado o espiro. Sin embargo, a menos que se indique lo contrario, un grupo monocíclico sustituido puede sustituirse con uno o más grupos cíclicos monovalentes. De

manera similar, cuando se indica que un grupo es bicíclico, debe entenderse que el grupo cíclico incluye cualquier sustituyente de puenteo divalente puenteado, fusionado o espiro acoplado al grupo cíclico, pero que excluye cualquier sustituyente cíclico monovalente, es bicíclico.

Un grupo sustituyente “heterocíclico” o un resto heterocíclico en un grupo sustituyente hace referencia a un grupo o resto heterocíclico que incluye uno o más átomos de carbono y uno o más (tal como uno, dos, tres o cuatro) heteroátomos, por ejemplo, N, O o S, en la estructura anular. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen grupos heteroarilo indicados más adelante y grupos heterocíclicos no aromáticos, tales como grupos azetinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, dioxolanilo, oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

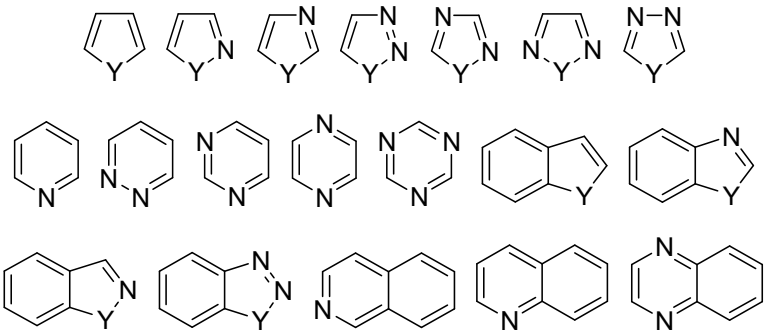
Un grupo sustituyente “cicloalquilo” o un resto de cicloalquilo en un grupo sustituyente hace referencia a un anillo de hidrocarbilo saturado que contiene, por ejemplo, de 3 a 7 átomos de carbono, cuyos ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. A menos que se exprese lo contrario, un grupo sustituyente o resto de cicloalquilo puede incluir anillos de hidrocarbilo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos.

Un grupo sustituyente “cicloalquenilo” o un resto de cicloalquenilo en un grupo sustituyente hace referencia a un anillo de hidrocarbilo insaturado no aromático que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que contiene, por ejemplo, de 3 a 7 átomos de carbono, cuyos ejemplos incluyen ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo y ciclohex-1,3-dien-1-ilo. A menos que se exprese lo contrario, un grupo sustituyente o resto de cicloalquenilo puede incluir anillos hidrocarbilo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos.

Un grupo sustituyente “arilo” o un resto de arilo en un grupo sustituyente hace referencia a un anillo de hidrocarbilo aromático. El término “arilo” incluye hidrocarburos aromáticos monocíclicos e hidrocarburos aromáticos con anillos fusionados policíclicos donde todos los sistemas de anillos fusionados (lo que excluye cualquier sistema de anillo que sea parte de o esté formado por sustituyentes opcionales) son aromáticos. Los ejemplos de grupos/restos de arilo incluyen fenilo, naftilo, antracenilo y fenantrenilo. A menos que se exprese lo contrario, el término “arilo” no incluye “heteroarilo”.

Un grupo sustituyente “heteroarilo” o un resto de heteroarilo en un grupo sustituyente hace

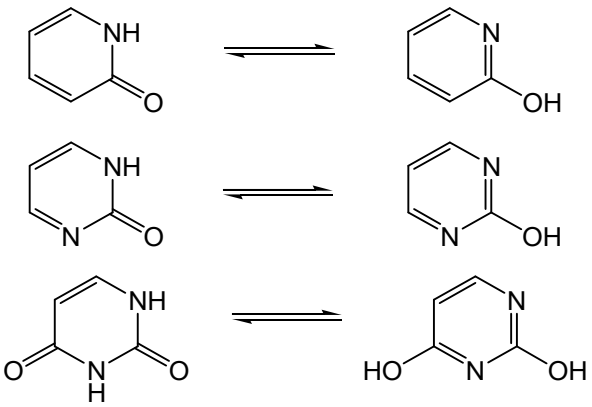
referencia a un resto o grupo heterocíclico aromático. El término “heteroarilo” incluye heterociclos aromáticos monocíclicos y heterociclos aromáticos con anillos fusionados policíclicos donde todos los sistemas de anillos fusionados (sin incluir cualquier sistema de anillo que es parte de o se encuentra formado por sustituyentes opcionales) son aromáticos. Los ejemplos de grupos/restos de heteroarilo incluyen los siguientes:



donde Y = O, S o NH.

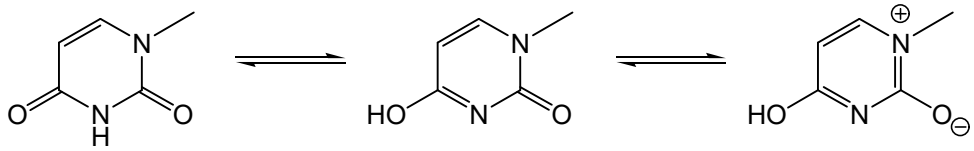
A menos que se indique lo contrario, cuando se indica que un grupo o resto cíclico es no aromático, tal como un grupo heterocíclico cicloalquilo, cicloalquenilo o no aromático, debe entenderse que el grupo o resto, sin incluir cualquier ningún sistema anular que sea parte o esté formado por sustituyentes opcionales, es no aromático. De forma similar, cuando se indica que un resto o grupo cíclico es aromático, tal como un grupo arilo o heteroarilo, debe entenderse que el grupo o resto, sin incluir ningún sistema anular que sea parte o esté formado por sustituyentes opcionales, es aromático. Un grupo o resto cíclico se considera no aromático cuando no tiene ningún tautómero que sea aromático. Cuando un grupo o resto cíclico tiene un tautómero que es aromático, se considera aromático, incluso aunque tenga tautómeros que no son aromáticos.

A modo de ejemplo, los siguientes se consideran grupos heterocíclicos aromáticos porque tienen un tautómero aromático:



para evitar dudas, la expresión “grupo heterocíclico no aromático” no excluye grupos o restos heterocíclicos que puedan tener un carácter aromático solamente en virtud de la separación de la carga mesomérica.

Por ejemplo, lo siguiente se considera un grupo heterocíclico no aromático, porque no tiene un tautómero aromático:



dado que la última estructura mostrada no se toma en consideración debido a la separación de la carga mesomérica.

A los efectos de la presente memoria descriptiva, cuando se hace referencia a una combinación de restos como un grupo, por ejemplo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo o alquinilarilo, el último resto mencionado contiene el átomo mediante el cual se une el grupo a la parte restante de la molécula. Un ejemplo de un grupo arilalquilo es bencilo.

A los efectos de la presente memoria descriptiva, en un grupo o resto sustituido opcionalmente:

(i) cada átomo de hidrógeno puede reemplazarse, opcionalmente, por un grupo que se selecciona de manera independiente de halo; -CN; -NO_2; -N_3; -R^{β}; -OH; -OR^{β}; -R^{α}-halo; -R^{α}-CN; -R^{α}-NO_2; -R^{α}-N_3; -R^{α}-R^{β}; -R^{α}-OH; -R^{α}-OR^{β}; -SH; -SR^{β}; -SOR^{β}; -SO_2H; -SO_2R^{β}; -SO_2NH_2; -SO_2NHR^{β}; -$SO_2N(R^{\beta})_2$; -R^{α}-SH; -R^{α}-SR^{β}; -R^{α}-SOR^{β}; -R^{α}-SO_2H; -R^{α}-SO_2R^{β}; -R^{α}-SO_2NH_2; -R^{α}-SO_2NHR^{β}; -R^{α}-$SO_2N(R^{\beta})_2$; -$Si(R^{\beta})_3$; -O-$Si(R^{\beta})_3$; -R^{α}-$Si(R^{\beta})_3$; -R^{α}-O-$Si(R^{\beta})_3$; -NH_2; -NHR^{β}; -$N(R^{\beta})_2$; -N(O)$(R^{\beta})_2$; -$N^{+}(R^{\beta})_3$; -R^{α}-NH_2; -R^{α}-NHR^{β}; -R^{α}-$N(R^{\beta})_2$; -R^{α}-N(O)$(R^{\beta})_2$; -R^{α}-$N^{+}(R^{\beta})_3$; -CHO; -COR^{β}; -COOH; -$COOR^{\beta}$; -$OCOR^{\beta}$; -R^{α}-CHO; -R^{α}-COR^{β}; -R^{α}-COOH; -R^{α}-$COOR^{\beta}$; -R^{α}-$OCOR^{\beta}$; -C(=NH)R^{β}; -C(=NH)NH_2; -C(=NH)NHR^{β}; -C(=NH)$N(R^{\beta})_2$; -C(=NR^{β})R^{β}; -C(=NR^{β})NHR^{β}; -C(=NR^{β})$N(R^{\beta})_2$; -C(=NOH)R^{β}; -C(=NOR^{β})R^{β}; -C(N_2)R^{β}; -R^{α}-C(=NH)R^{β}; -R^{α}-C(=NH)NH_2; -R^{α}-C(=NH)NHR^{β}; -R^{α}-C(=NH)$N(R^{\beta})_2$; -R^{α}-C(=NR^{β})R^{β}; -R^{α}-C(=NR^{β})NHR^{β}; -R^{α}-C(=NR^{β})$N(R^{\beta})_2$; -R^{α}-C(=NOH)R^{β}; -R^{α}-C(=NOR^{β})R^{β}; -R^{α}-C(N_2)R^{β}; -NH-CHO; -NR^{β}-CHO; -NH-COR^{β}; -NR^{β}-COR^{β}; -$CONH_2$; -$CONHR^{\beta}$; -$CON(R^{\beta})_2$; -R^{α}-NH-CHO; -R^{α}-NR^{β}-CHO; -R^{α}-NH-COR^{β}; -R^{α}-NR^{β}-COR^{β}; -R^{α}-$CONH_2$; -R^{α}-$CONHR^{\beta}$; -R^{α}-$CON(R^{\beta})_2$; -O-R^{α}-OH; -O-R^{α}-OR^{β}; -O-R^{α}-NH_2; -O-R^{α}-NHR^{β}; -O-R^{α}-$N(R^{\beta})_2$; -O-R^{α}-N(O)$(R^{\beta})_2$; -O-R^{α}-$N^{+}(R^{\beta})_3$; -NH-R^{α}-OH; -NH-R^{α}-OR^{β}; -NH-R^{α}-NH_2; -NH-R^{α}-NHR^{β}; -NH-R^{α}-$N(R^{\beta})_2$; -NH-R^{α}-N(O)$(R^{\beta})_2$; -NH-R^{α}-$N^{+}(R^{\beta})_3$; -NR^{β}-

R^{α}-OH; -NR^{β}-R^{α}-OR^{β}; -NR^{β}-R^{α}-NH_2; -NR^{β}-R^{α}-NHR^{β}; -NR^{β}-R^{α}-$N(R^{\beta})_2$; -NR^{β}-R^{α}-$N(O)(R^{\beta})_2$; -NR^{β}-R^{α}-$N^{+}(R^{\beta})_3$; -$N(O)R^{\beta}$-R^{α}-OH; -$N(O)R^{\beta}$-R^{α}-OR^{β}; -$N(O)R^{\beta}$-R^{α}-NH_2; -$N(O)R^{\beta}$-R^{α}-NHR^{β}; -$N(O)R^{\beta}$-R^{α}-$N(R^{\beta})_2$; -$N(O)R^{\beta}$-R^{α}-$N(O)(R^{\beta})_2$; -$N(O)R^{\beta}$-R^{α}-$N^{+}(R^{\beta})_3$; -$N^{+}(R^{\beta})_2$-R^{α}-OH; -$N^{+}(R^{\beta})_2$-R^{α}-OR^{β}; -$N^{+}(R^{\beta})_2$-R^{α}-NH_2; -$N^{+}(R^{\beta})_2$-R^{α}-NHR^{β}; -$N^{+}(R^{\beta})_2$-R^{α}-$N(R^{\beta})_2$; o -$N^{+}(R^{\beta})_2$-R^{α}-$N(O)(R^{\beta})_2$; y/o

(ii) cualesquiera dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono o nitrógeno pueden sustituirse opcionalmente por un sustituyente enlazado a π, que se selecciona independientemente de oxo (=O), =S, =NH o =NR^{β}; y/o

(iii) cualquier átomo de azufre puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes enlazados a π que se seleccionan de manera independiente de oxo (=O), =NH o =NR^{β}; y/o

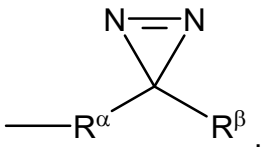
(iv) cualesquiera dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo o a átomos distintos, dentro del mismo grupo o resto sustituido opcionalmente, pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de puenteo que se selecciona independientemente de -O-, -S-, -NH-, -N=N-, -$N(R^{\beta})$-, -$N(O)(R^{\beta})$-, -$N^{+}(R^{\beta})_2$- o -R^{α}-;

donde cada -R^{α}- se selecciona independientemente de un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno, donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno contiene de 1 a 6 átomos en su estructura principal, donde uno o más átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más heteroátomos N, O o S, donde uno o más grupos -CH_2- de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos -$N(O)(R^{\beta})$- o -$N^{+}(R^{\beta})_2$-, y donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo y/o -R^{β}; y

donde cada -R^{β} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6, o donde cualesquiera dos o tres -R^{β} acoplados al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que se acoplan, pueden formar un grupo cíclico C_2-C_7, y donde cualquiera -R^{β} puede sustituirse opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, halocicloalquilo C_3-C_7, -O(alquilo C_1-C_4), -O(haloalquilo C_1-C_4), -O(cicloalquilo C_3-C_7), -O(halocicloalquilo C_3-C_7), -CO(alquilo C_1-C_4), -CO(haloalquilo C_1-C_4), -CO(cicloalquilo C_3-C_7), -CO(halocicloalquilo C_3-C_7), -COO(alquilo C_1-C_4), -COO(haloalquilo C_1-C_4), -COO(cicloalquilo C_3-C_7), -COO(halocicloalquilo C_3-C_7), halo, -OH, -NH_2, -CN, -C≡CH, oxo (=O) o grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros.

Típicamente, los compuestos de la presente invención comprenden como máximo un grupo amonio cuaternario tal como -$N^{+}(R^{\beta})_3$ o -$N^{+}(R^{\beta})_2$-.

Cuando se hace referencia a un grupo -R^{α}-$C(N_2)R^{\beta}$, lo que se quiere decir es:



Típicamente, en un grupo o resto sustituido opcionalmente:

(i) cada átomo puede reemplazarse opcionalmente por un grupo que selecciona de manera independiente de halo; -CN; $-NO_2$; $-N_3$; $-R^\beta$; -OH; $-OR^\beta$; $-R^\alpha$-halo; $-R^\alpha$-CN; $-R^\alpha$-NO_2; $-R^\alpha$-N_3; $-R^\alpha$-R^β; $-R^\alpha$-OH; $-R^\alpha$-OR^β; -SH; $-SR^\beta$; $-SOR^\beta$; $-SO_2H$; $-SO_2R^\beta$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NHR^\beta$; $-SO_2N(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-SH; $-R^\alpha$-SR^β; $-R^\alpha$-SOR^β; $-R^\alpha$-SO_2H; $-R^\alpha$-SO_2R^β; $-R^\alpha$-SO_2NH_2; $-R^\alpha$-SO_2NHR^β; $-R^\alpha$-$SO_2N(R^\beta)_2$; $-NH_2$; $-NHR^\beta$; $-N(R^\beta)_2$; $-N(O)(R^\beta)_2$; $-N^+(R^\beta)_3$; $-R^\alpha$-NH_2; $-R^\alpha$-NHR^β; $-R^\alpha$-$N(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-$N(O)(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-$N^+(R^\beta)_3$; -CHO; $-COR^\beta$; -COOH; $-COOR^\beta$; $-OCOR^\beta$; $-R^\alpha$-CHO; $-R^\alpha$-COR^β; $-R^\alpha$-COOH; $-R^\alpha$-$COOR^\beta$; $-R^\alpha$-$OCOR^\beta$; -NH-CHO; $-NR^\beta$-CHO; -NH-COR^β; $-NR^\beta$-COR^β; $-CONH_2$; $-CONHR^\beta$; $-CON(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-NH-CHO; $-R^\alpha$-NR^β-CHO; $-R^\alpha$-NH-COR^β; $-R^\alpha$-NR^β-COR^β; $-R^\alpha$-$CONH_2$; $-R^\alpha$-$CONHR^\beta$; $-R^\alpha$-$CON(R^\beta)_2$; -O-R^α-OH; -O-R^α-OR^β; -O-R^α-NH_2; -O-R^α-NHR^β; -O-R^α-$N(R^\beta)_2$; -O-R^α-$N(O)(R^\beta)_2$; -O-R^α-$N^+(R^\beta)_3$;-NH-R^α-OH; -NH-R^α-OR^β; -NH-R^α-NH_2; -NH-R^α-NHR^β; -NH-R^α-$N(R^\beta)_2$; -NH-R^α-$N(O)(R^\beta)_2$; -NH-R^α-$N^+(R^\beta)_3$; $-NR^\beta$-R^α-OH; $-NR^\beta$-R^α-OR^β; $-NR^\beta$-R^α-NH_2; $-NR^\beta$-R^α-NHR^β; $-NR^\beta$-R^α-$N(R^\beta)_2$; $-NR^\beta$-R^α-$N(O)(R^\beta)_2$; $-NR^\beta$-R^α-$N^+(R^\beta)_3$; -N(O)R^β-R^α-OH; -N(O)R^β-R^α-OR^β; -N(O)R^β-R^α-NH_2; -N(O)R^β-R^α-NHR^β; -N(O)R^β-R^α-$N(R^\beta)_2$; -N(O)R^β-R^α-$N(O)(R^\beta)_2$; -N(O)R^β-R^α-$N^+(R^\beta)_3$; $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-OH; $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-OR^β; $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-NH_2; $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-NHR^β; $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-$N(R^\beta)_2$; o $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-$N(O)(R^\beta)_2$; y/o

(ii) cualesquiera dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono pueden sustituirse opcionalmente por un sustituyente enlazado a π, que se selecciona independientemente de oxo (=O), =S, =NH o $=NR^\beta$; y/o

(iii) cualesquiera dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo o a átomos distintos, dentro del mismo grupo o resto sustituido opcionalmente, pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de puenteo que se selecciona independientemente de -O-, -S-, -NH-, $-N(R^\beta)$-, $-N(O)(R^\beta)$-, $-N^+(R^\beta)_2$- o $-R^\alpha$-;

donde cada $-R^\alpha$- se selecciona independientemente de un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno, donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno contiene de 1 a 6 átomos en su estructura principal, donde uno o más átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más heteroátomos N, O o S, donde uno o más grupos $-CH_2$- de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos $-N(O)(R^\beta)$- o $-N^+(R^\beta)_2$-, y donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo y/o $-R^\beta$; y

donde cada -R^{β} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6, o donde cualesquiera dos o tres -R^{β} acoplados al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que se acoplan, pueden formar un grupo cíclico C_2-C_7, y donde cualquier -R^{β} puede sustituirse opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, -O(alquilo C_1-C_4), -O(haloalquilo C_1-C_4), -O(cicloalquilo C_3-C_7), halo, -OH, -NH_2, -CN, -C≡CH, oxo (=O) o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros.

Más típicamente, en un grupo o resto sustituido opcionalmente:

(i) cada átomo de hidrógeno puede reemplazarse opcionalmente por un grupo que se selecciona independientemente de halo; -CN; -NO_2; -N_3; -R^{β}; -OH; -OR^{β}; -R^{α}-halo; -R^{α}-CN; -R^{α}-NO_2; -R^{α}-N_3; -R^{α}-R^{β}; -R^{α}-OH; -R^{α}-OR^{β}; -SH; -SR^{β}; -SOR^{β}; -SO_2H; -SO_2R^{β}; -SO_2NH_2; -SO_2NHR^{β}; -$SO_2N(R^{\beta})_2$; -R^{α}-SH; -R^{α}-SR^{β}; -R^{α}-SOR^{β}; -R^{α}-SO_2H; -R^{α}-SO_2R^{β}; -R^{α}-SO_2NH_2; -R^{α}-SO_2NHR^{β}; -R^{α}-$SO_2N(R^{\beta})_2$; -NH_2; -NHR^{β}; -$N(R^{\beta})_2$; -$N^{+}(R^{\beta})_3$; -R^{α}-NH_2; -R^{α}-NHR^{β}; -R^{α}-$N(R^{\beta})_2$; -R^{α}-$N^{+}(R^{\beta})_3$; -CHO; -COR^{β}; -COOH; -$COOR^{\beta}$; -$OCOR^{\beta}$; -R^{α}-CHO; -R^{α}-COR^{β}; -R^{α}-COOH; -R^{α}-$COOR^{\beta}$; o -R^{α}-$OCOR^{\beta}$; y/o

(ii) cualesquiera dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono pueden sustituirse opcionalmente por un sustituyente enlazado a π, que se selecciona independientemente de oxo (=O), =S, =NH o =NR^{β}; y/o

(iii) cualesquiera dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo o a átomos distintos, dentro del mismo grupo o resto sustituido opcionalmente, pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de puenteo que se selecciona independientemente de -O-, -S-, -NH-, -$N(R^{\beta})$-, -$N^{+}(R^{\beta})_2$- o -R^{α}-;

donde cada -R^{α}- se selecciona independientemente de un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno, donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno contiene de 1 a 6 átomos en su estructura principal, donde uno o más átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más heteroátomos N, O o S, donde un único grupo -CH_2- de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede reemplazarse opcionalmente por un grupo -$N^{+}(R^{\beta})_2$-, y donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo y/o -R^{β}; y

donde cada -R^{β} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6, o donde cualesquiera dos o tres -R^{β} acoplados al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que se acoplan, pueden formar un grupo cíclico C_2-C_7, y donde cualquier -R^{β} puede sustituirse opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, -O(alquilo C_1-C_4), -O(haloalquilo C_1-C_4), -

O(cicloalquilo C_3-C_7), halo, -OH, -NH_2, -CN, -C≡CH, oxo (=O) o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros.

Más típicamente, en un grupo o resto sustituido opcionalmente:

(i) cada átomo de hidrógeno puede reemplazarse opcionalmente por un grupo que se selecciona independientemente de halo; -CN; -NO_2; -N_3; -R^{β}; -OH; -OR^{β}; -R^{α}-halo; -R^{α}-CN; -R^{α}-NO_2; -R^{α}-N_3; -R^{α}-R^{β}; -R^{α}-OH; -R^{α}-OR^{β}; -SH; -SR^{β}; -SOR^{β}; -SO_2H; -SO_2R^{β}; -SO_2NH_2; -SO_2NHR^{β}; -$SO_2N(R^{\beta})_2$; -R^{α}-SH; -R^{α}-SR^{β}; -R^{α}-SOR^{β}; -R^{α}-SO_2H; -R^{α}-SO_2R^{β}; -R^{α}-SO_2NH_2; -R^{α}-SO_2NHR^{β}; -R^{α}-$SO_2N(R^{\beta})_2$; -NH_2; -NHR^{β}; -$N(R^{\beta})_2$; -R^{α}-NH_2; -R^{α}-NHR^{β}; -R^{α}-$N(R^{\beta})_2$; -CHO; -COR^{β}; -COOH; -$COOR^{\beta}$; -$OCOR^{\beta}$; -R^{α}-CHO; -R^{α}-COR^{β}; -R^{α}-COOH; -R^{α}-$COOR^{\beta}$; o -R^{α}-$OCOR^{\beta}$; y/o

(ii) cualesquiera dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono pueden sustituirse opcionalmente por un sustituyente enlazado a π, que se selecciona independientemente de oxo (=O), =S, =NH o =NR^{β}; y/o

(iii) cualesquiera dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo o a átomos distintos, dentro del mismo grupo o resto sustituido opcionalmente, pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de puenteo que se selecciona independientemente de -O-, -S-, -NH-, -N(R^{β})- o -R^{α}-;

donde cada -R^{α}- se selecciona independientemente de un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno, donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno contiene de 1 a 6 átomos en su estructura principal, donde uno o más átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno pueden reemplazarse opcionalmente con uno o más heteroátomos N, O o S, y donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo y/o -R^{β}; y

donde cada -R^{β} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6, o donde cualesquiera dos -R^{β} acoplados al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que se acoplan, pueden formar un grupo cíclico C_2-C_6, y donde cualquier -R^{β} puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_1-C_4, halo, -OH u -O(alquilo C_1-C_4).

Típicamente, un grupo sustituido comprende 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, más típicamente 1, 2 o 3 sustituyentes, más típicamente 1 o 2 sustituyentes y más típicamente 1 sustituyente.

A menos que se exprese lo contrario, cualquier sustituyente de puenteo divalente (por ejemplo, -O-, -S-, -NH-, -N(R^{β})-, -N(O)(R^{β})-, -N^{+}(R^{β})$_2$- o -R^{α}-) de un grupo o resto opcionalmente sustituido (por ejemplo, R^1) debe estar unido solamente al grupo o resto

especificado y puede no estar unido a un segundo grupo o resto (por ejemplo, R^2), incluso aunque el segundo grupo o resto pueda estar sustituido opcionalmente en sí mismo.

El término “halo” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

A menos que se exprese lo contrario, cuando un grupo tiene como prefijo el término “halo”, tal como un grupo haloalquilo o halometilo, debe entenderse que el grupo en cuestión se sustituye con uno o más grupos halo que se seleccionan independientemente de fluoro, cloro, bromo y yodo. Típicamente, la cantidad máxima de sustituyentes halo se ve limitada únicamente por la cantidad de átomos de hidrógeno disponibles para la sustitución en el grupo correspondiente sin el prefijo halo. Por ejemplo, un grupo halometilo puede contener uno, dos o tres sustituyentes halo. Un grupo haloetilo o halofenilo puede contener uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes halo. De manera similar, cuando un grupo contiene el prefijo de un grupo específico de halo, debe entenderse que el grupo en cuestión se sustituye con uno o más grupos halo específicos. Por ejemplo, el término “fluorometilo” hace referencia a un grupo metilo sustituido con uno, dos o tres grupos fluoro.

A menos que se exprese lo contrario, cuando se dice que un grupo está “sustituido en halo”, debe entenderse que el grupo en cuestión se sustituye con uno o más grupos halo que se seleccionan independientemente de fluoro, cloro, bromo y yodo. Típicamente, la cantidad máxima de sustituyentes halo se ve limitada únicamente por la cantidad de átomos de hidrógeno disponibles para la sustitución en el grupo que se dice que está sustituido en halo. Por ejemplo, un grupo metilo sustituido en halo puede contener uno, dos o tres sustituyentes halo. Un grupo fenilo sustituido en halo o etilo sustituido en halo puede contener uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes halo.

A menos que se exprese lo contrario, toda referencia a un elemento debe considerarse una referencia a todos los isótopos de ese elemento. De esta manera, por ejemplo, a menos que se exprese lo contrario, se considera que toda referencia a hidrógeno abarca todos los isótopos de hidrógeno, que incluyen deuterio y tritio.

Cuando se hace referencia a un hidrocarbilo u otro grupo que incluye uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura principal de carbono, o cuando se hace referencia a un átomo de carbono de un hidrocarbilo u otro grupo que se sustituye con un átomo de N, O o S, lo que se quiere decir es:

se reemplaza con ;

$–CH_2–$ se sustituye con –NH–, –O– o –S–;

$–CH_3$ se sustituye con $–NH_2$, –OH o –SH;

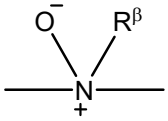
–CH= se sustituye con –N=;

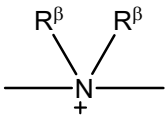
$CH_2=$ se sustituye con NH=, O= o S=; o

CH≡ se sustituye con N≡;

siempre y cuando el grupo resultante comprenda al menos un átomo de carbono. Por ejemplo, se considera que los grupos metoxi, dimetilamino y aminoetilo son grupos hidrocarbilo que incluyen uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono.

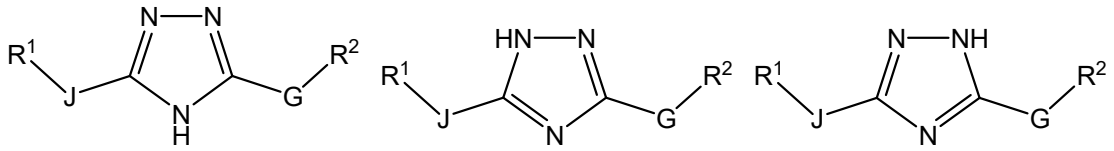
Cuando se hace referencia a un grupo $-CH_2-$ en la estructura principal de un hidrocarbilo u otro grupo que se sustituya por un grupo $-N(O)(R^\beta)-$ o $-N^+(R^\beta)_2-$, lo que se quiere decir es:

$–CH_2–$ se sustituye con  ; o

$–CH_2–$ se sustituye con  .

En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se establezca lo contrario, un grupo C_x-C_y se define como un grupo que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo C_1-C_4 se define como un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los sustituyentes y restos opcionales no se toman en cuenta al calcular la cantidad total de átomos de carbono en el grupo original sustituido con los sustituyentes opcionales y/o que contiene los restos opcionales. Para evitar dudas, los heteroátomos de sustitución, por ejemplo, N, O o S, no deben contarse como átomos de carbono al calcular la cantidad de átomos de carbono en un grupo C_x-C_y. Por ejemplo, un grupo morfolinilo debe considerarse un grupo heterocíclico C_4 y no un grupo heterocíclico C_6.

A menos que se exprese lo contrario, toda referencia a un compuesto o grupo debe considerarse una referencia a todos los tautómeros de ese compuesto o grupo. Por lo tanto, por ejemplo, debe entenderse que toda referencia a un compuesto de la fórmula (I) donde Q^1 y Q^2 son ambos N y Q^3 es NH abarca las formas tautoméricas (a), (b) y (c) que se muestran a continuación:



(a) (b) (c)

A los fines de la presente memoria descriptiva, cuando se indica que un primer átomo o grupo se encuentra “directamente unido” a un segundo átomo o grupo, debe entenderse que el primer átomo o grupo se une de manera covalente al segundo átomo o grupo sin la presencia de átomos o grupos intermedios. Por lo tanto, por ejemplo, para el grupo -(C=O)N(CH_3)$_2$, el átomo de carbono de cada grupo metilo se une directamente al átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del grupo carbonilo se une directamente al átomo de nitrógeno, pero el átomo de carbono del grupo carbonilo no se une directamente al átomo de carbono de ningún grupo metilo.

Para evitar dudas, cuando se indica que un grupo, tal como R^1, R^2 o L, contiene de x a y átomos que no sean hidrógeno o halógeno, debe entenderse que el grupo en su totalidad, incluso todos los sustituyentes opcionales, contiene de x a y átomos que no son hidrógeno ni halógeno. Este tipo de grupo puede contener cualquier cantidad de átomos de hidrógeno o halógeno. De manera similar, cuando se indica que un grupo, tal como R^1, R^2 o L, contiene de x a y átomos que no sean hidrógeno, debe entenderse que el grupo en su totalidad, incluso todos los sustituyentes opcionales, contiene de x a y átomos que no son hidrógeno. Este tipo de grupo puede contener cualquier cantidad de átomos de hidrógeno.

Tal como se indicó, cada uno de Q^1 y Q^2 se selecciona independientemente de N o CR^q, siempre y cuando al menos uno de Q^1 y Q^2 sea N. Por ejemplo, Q^1 puede ser N donde Q^2 es CR^q, o Q^1 puede ser CR^q donde Q^2 es N, o tanto Q^1 como Q^2 pueden ser N. Típicamente, Q^1 y Q^2 son ambos N.

Donde Q^1 o Q^2 es CR^q, cada R^q se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, -NO_2, -NH_2, -N_3, -SH, -SO_2H, -SO_2NH_2 o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir un grupo cíclico, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono.

En una modalidad, cada R^q, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, $-NH_2$, -SH, o un grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede estar sustituido opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede incluir opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono. Donde el grupo hidrocarbilo de R^q está sustituido opcionalmente, típicamente se sustituye con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N(O)(R^{qp})_2$, $-N^+(R^{qp})_3$, oxo (=O) y =NH, donde cada R^{qp} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{qp} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5.

Típicamente, cada R^q, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo o hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N^+(R^{qp})_3$ y oxo (=O), donde el grupo hidrocarbilo saturado puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y donde cada R^{qp} se selecciona independientemente de un grupo metilo o etilo, donde todo grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

Más típicamente, cada R^q, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, donde el grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Por ejemplo, cada R^q, cuando se encuentra presente, puede seleccionarse independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo, donde cualquier grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

Más típicamente, cada R^q, cuando se encuentra presente, es hidrógeno. En este tipo de modalidad, cada uno de Q^1 y Q^2 puede seleccionarse independientemente de N o CH, siempre y cuando al menos uno de Q^1 y Q^2 sea N.

Tal como se indicó, Q^3 es O, S o NR^{qq}, donde cada R^{qq} se selecciona independientemente

de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono.

En una modalidad, Q^3 es O o NR^{qq}. Más típicamente, Q^3 es NR^{qq}.

En una modalidad, cada R^{qq}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede estar sustituido opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede incluir opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono. Donde el grupo hidrocarbilo de R^{qq} está sustituido opcionalmente, típicamente se sustituye con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N(O)(R^{qp})_2$, $-N^+(R^{qp})_3$, oxo (=O) y =NH, donde cada R^{qp} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{qp} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5.

Típicamente, cada R^{qq}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N^+(R^{qp})_3$ y oxo (=O), donde el grupo hidrocarbilo saturado puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y donde cada R^{qp} se selecciona independientemente de un grupo metilo o etilo, donde todo grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

Más típicamente, cada R^{qq}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, donde el grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Por ejemplo, cada R^{qq}, cuando se encuentra presente, puede seleccionarse independientemente de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo, donde cualquier grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o

ciclopropilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

Más típicamente, cada R^{qq}, cuando se encuentra presente, es hidrógeno. En una modalidad de este tipo, Q^3 puede seleccionarse de O, S o NH. Más típicamente, Q^3 es NH.

Tal como se indicó, J es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO(=NR^{jj})-$, -CO-, $-C(=S)-$, $-C(R^j)_2-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-C(=NR^{jj})-$, $-NR^{jj}-$, $-O-C(R^j)_2-$, $-O-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-O-C(=NR^{jj})-$, $-S-C(R^j)_2-$, $-S-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-S-C(=NR^{jj})-$, $-SO-C(R^j)_2-$, $-SO-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-SO-C(=NR^{jj})-$, $-SO-NR^{jj}-$, $-SO_2-C(R^j)_2-$, $-SO_2-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-SO_2-C(=NR^{jj})-$, $-SO_2-NR^{jj}-$, $-SO(=NR^{jj})-C(R^j)_2-$, $-SO(=NR^{jj})-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-SO(=NR^{jj})-NR^{jj}-$, $-CO-C(R^j)_2-$, $-CO-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-CO-C(=NR^{jj})-$, $-CO-NR^{jj}-$, $-C(=S)-C(R^j)_2-$, $-C(=S)-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-C(R^j)_2-O-$, $-C(R^j)_2-S-$, $-C(R^j)_2-SO-$, $-C(R^j)_2-SO_2-$, $-C(R^j)_2-SO(=NR^{jj})-$, $-C(R^j)_2-CO-$, $-C(R^j)_2-C(=S)-$, $-C(R^j)_2-C(R^j)_2-$, $-C(R^j)_2-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-C(R^j)_2-C(=NR^{jj})-$, $-C(R^j)_2-NR^{jj}-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-O-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-S-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-SO-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-SO_2-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-SO(=NR^{jj})-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-CO-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-C(=S)-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-C(R^j)_2-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-C(=NR^{jj})-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-NR^{jj}-$, $-C(=NR^{jj})-O-$, $-C(=NR^{jj})-S-$, $-C(=NR^{jj})-SO-$, $-C(=NR^{jj})-SO_2-$, $-C(=NR^{jj})-CO-$, $-C(=NR^{jj})-C(R^j)_2-$, $-C(=NR^{jj})-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-C(=NR^{jj})-C(=NR^{jj})-$, $-C(=NR^{jj})-NR^{jj}-$, $-NR^{jj}-SO-$, $-NR^{jj}-SO_2-$, $-NR^{jj}-SO(=NR^{jj})-$, $-NR^{jj}-CO-$, $-NR^{jj}-C(R^j)_2-$, $-NR^{jj}-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-NR^{jj}-C(=NR^{jj})-$, $-CR^{jjj}=CR^{jjj}-$, $-CR^{jjj}=N-$, $-N=CR^{jjj}-$ o -C≡C-.

En una modalidad, J es -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO(=NR^{jj})-$, $-S-C(R^j)_2-$, $-SO-C(R^j)_2-$, $-SO_2-C(R^j)_2-$ o $-SO(=NR^{jj})-C(R^j)_2-$. Típicamente, en esta modalidad, J es -S-, -SO-, $-SO_2-$, -SO(=NH)-, $-S-CH_2-$, $-SO-CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$ o $-SO(=NH)-CH_2-$.

En otra modalidad, J es -SO-, $-SO_2-$, $-SO(=NR^{jj})-$, $-SO-C(R^j)_2-$, $-SO_2-C(R^j)_2-$ o $-SO(=NR^{jj})-C(R^j)_2-$. Típicamente, en esta modalidad, J es -SO-, $-SO_2-$, $-SO-C(R^j)_2-$ o $-SO_2-C(R^j)_2-$. Más típicamente, J es -SO-, $-SO_2-$, $-SO-CH_2-$ o $-SO_2-CH_2-$. Aún más típicamente, J es -SO-, $-SO_2-$ o $-SO_2-CH_2-$.

En una modalidad, J es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO(=NR^{jj})-$, -CO-, $-C(=S)-$, $-C(R^j)_2-$, $-C(=C(R^{jjj})_2)-$, $-C(=NR^{jj})-$ o $-NR^{jj}-$.

En otra modalidad, J es -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO(=NR^{jj})-$, -CO-, $-C(=S)-$, $-C(R^j)_2-$, $-C(=C(R^j)_2)-$, $-C(=NR^{jj})-$ o $-NR^{jj}-$.

En una modalidad adicional, J es -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO(=NR^{jj})-$, -CO-, $-C(=S)-$, $-C(R^j)_2-$ o $-NR^{jj}-$.

Típicamente, J es -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO(=NR^{jj})-$, -CO- o -C(=S)-. Más típicamente, J es -S-, -SO-, $-SO_2-$ o $-SO(=NR^{jj})-$. Aún más típicamente, J es -SO-, $-SO_2-$ o $-SO(=NR^{jj})-$. Todavía más típicamente, J es -SO-, $-SO_2-$ o -SO(=NH)-. Incluso más típicamente, J es -SO- o $-SO_2-$. Más típicamente, J es $-SO_2-$.

En una modalidad, cada R^j, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N_3$, -SH, $-SO_2H$, $-SO_2NH_2$ o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir un grupo cíclico, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono.

En una modalidad adicional, cada R^j, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, $-NH_2$, -SH, o un grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede estar sustituido opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede incluir opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono. Donde el grupo hidrocarbilo de R^j está sustituido opcionalmente, típicamente se sustituye con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N(O)(R^{jp})_2$, $-N^+(R^{jp})_3$, oxo (=O) y =NH, donde cada R^{jp} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{jp} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5.

Más típicamente, cada R^j, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, $-NH_2$, -CN o hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N^+(R^{jp})_3$ y oxo (=O), donde el grupo hidrocarbilo saturado puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y donde cada R^{jp} se selecciona independientemente de un grupo metilo o etilo, donde todo grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

Incluso más típicamente, cada R^j, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, -NH_2, -CN, -R^{jx}, -OR^{jx}, -NHR^{jx} o -$N(R^{jx})_2$, donde cada R^{jx} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{jx} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5. Típicamente, al menos un R^j de cualquier grupo -$C(R^j)_2$- se selecciona de hidrógeno o un grupo halo, -CN o -R^{jx}.

Aún más típicamente, un primer R^j de cualquier grupo -$C(R^j)_2$- se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, -Me o -Et, y el segundo R^j del grupo -$C(R^j)_2$- se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, -OH, -NH_2, -Me, -Et, -OMe, -OEt, -NHMe, -NHEt, -$N(Me)_2$, -N(Me)Et o -$N(Et)_2$, donde cualquier grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro.

Incluso más típicamente, cada R^j, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro o metilo, donde el grupo metilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro. Más típicamente, cada R^j, cuando se encuentra presente, es hidrógeno.

En una modalidad, cada R^{jj}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono.

En una modalidad adicional, cada R^{jj}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede estar sustituido opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede incluir opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono. Donde el grupo hidrocarbilo de R^{jj} está sustituido opcionalmente, típicamente se sustituye con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, -NH_2, -$N(O)(R^{jp})_2$, -$N^+(R^{jp})_3$, oxo (=O) y =NH, donde cada R^{jp} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4,

haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{jp} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5.

Más típicamente, cada R^{ij}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno, -CN o un grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, o de un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, donde, en cualquier caso, el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, -NH_2, -$N^+(R^{jp})_3$ y oxo (=O), donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y donde cada R^{jp} se selecciona independientemente de un grupo metilo o etilo, donde todo grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

Aún más típicamente, cada R^{ij}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno, -CN o un grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, o de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, donde, en cualquier caso, el grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Por ejemplo, cada R^{ij}, cuando se encuentra presente, puede seleccionarse independientemente de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo, donde cualquier grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

Aún más típicamente, cada R^{ij}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo metilo, donde el grupo metilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro. Más típicamente, cada R^{ij}, cuando se encuentra presente, es hidrógeno.

En una modalidad, cada R^{ijj}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo o hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono.

En una modalidad adicional, cada R^{jjj}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo o hidrocarbilo C_1-C_{12} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede estar sustituido opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede incluir opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono. Donde el grupo hidrocarbilo de R^{jjj} está sustituido opcionalmente, típicamente se sustituye con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N(O)(R^{jp})_2$, $-N^+(R^{jp})_3$, oxo (=O) y =NH, donde cada R^{jp} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{jp} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5.

Más típicamente, cada R^{jjj}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo o hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N^+(R^{jp})_3$ y oxo (=O), donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y donde cada R^{jp} se selecciona independientemente de un grupo metilo o etilo, donde todo grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

Aún más típicamente, cada R^{jjj}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, donde el grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Por ejemplo, cada R^{jjj}, cuando se encuentra presente, puede seleccionarse independientemente de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo, donde cualquier grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

Aún más típicamente, cada R^{jjj}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro o metilo, donde el grupo metilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

En una modalidad, cualesquiera dos o tres R^j, cualesquiera dos R^{jj}, cualesquiera dos o tres

de R^{jjj}, o cualesquiera dos o tres de R^{j}, R^{jj} y R^{jjj}, junto con el átomo o átomos a los que están acoplados, pueden formar un grupo cíclico saturado o insaturado, donde el grupo cíclico puede sustituirse opcionalmente.

En una modalidad adicional, cualesquiera dos o tres R^{j}, cualesquiera dos R^{jj}, cualesquiera dos o tres de R^{jjj}, o cualesquiera dos o tres de R^{j}, R^{jj} y R^{jjj}, junto con el átomo o átomos a los que están acoplados, pueden formar un grupo cíclico de 3 a 12 miembros saturado o insaturado, donde el grupo cíclico de 3 a 12 miembros puede sustituirse opcionalmente. Donde el grupo cíclico de 3 a 12 miembros está sustituido opcionalmente, típicamente se sustituye con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, oxo (=O), =NH, $-R^{jy}$, $-OR^{jy}$, $-NHR^{jy}$, $-N(R^{jy})_2$, $-N(O)(R^{jy})_2$, $-N^+(R^{jy})_3$ o $=NR^{jy}$, donde cada R^{jy} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{jy} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5.

Más típicamente, cualesquiera dos R^{j}, cualesquiera dos R^{jj}, cualesquiera dos R^{jjj} o cualesquiera dos de R^{j}, R^{jj} y R^{jjj}, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, pueden formar un grupo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o insaturado, donde el grupo monocíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, oxo (=O), =NH, -Me, -Et, -OMe, -OEt, -NHMe, -NHEt, $-N(Me)_2$, -N(Me)Et, $-N(Et)_2$, $-N^+(Me)_3$, $-N^+(Me)_2Et$, $-N^+(Et)_2Me$ o $-N^+(Et)_3$, donde cualquier grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

En una modalidad, donde J es o comprende $-C(R^{j})_2-$, cualesquiera dos R^{j} unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un grupo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o insaturado, donde el grupo monocíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, oxo (=O), =NH, -Me, -Et, -OMe, -OEt, -NHMe, -NHEt, $-N(Me)_2$, -N(Me)Et, $-N(Et)_2$, $-N^+(Me)_3$, $-N^+(Me)_2Et$, $-N^+(Et)_2Me$ o $-N^+(Et)_3$, donde cualquier grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

Más típicamente, cualesquiera dos R^{j} unidos al mismo átomo de carbono, en conjunto con el átomo de carbono al cual se acoplan, pueden formar un grupo cíclico de 3 o 4 miembros, o

forman un grupo oxetanilo, donde el grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros o el grupo oxetanilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Por ejemplo, en una modalidad, cualesquiera dos R^j unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, pueden formar un grupo ciclopropilo, donde el grupo ciclopropilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

En una modalidad, donde J es o comprende $-C(R^j)_2-$, cada R^j, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, -Me o -Et, donde cualquier grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos de fluoro y/o cloro, o cualesquiera dos R^j unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, pueden formar un grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros, o forman un grupo oxetanilo, donde el grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros o el grupo oxetanilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Típicamente, en esta modalidad, cada R^j, cuando está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro o metilo, donde el grupo metilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro, o cualesquiera dos R^j, unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, pueden formar un grupo ciclopropilo, donde el grupo ciclopropilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

Tal como se indicó, G es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO(=NR^{gg})-$, -CO-, $-C(=S)-$, $-C(R^g)_2-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-C(=NR^{gg})-$, $-NR^{gg}-$, $-O-C(R^g)_2-$, $-O-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-O-C(=NR^{gg})-$, $-S-C(R^g)_2-$, $-S-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-S-C(=NR^{gg})-$, $-SO-C(R^g)_2-$, $-SO-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-SO-C(=NR^{gg})-$, $-SO-NR^{gg}-$, $-SO_2-C(R^g)_2-$, $-SO_2-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-SO_2-C(=NR^{gg})-$, $-SO_2-NR^{gg}-$, $-SO(=NR^{gg})-C(R^g)_2-$, $-SO(=NR^{gg})-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-SO(=NR^{gg})-NR^{gg}-$, $-CO-C(R^g)_2-$, $-CO-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-CO-C(=NR^{gg})-$, $-CO-NR^{gg}-$, $-C(=S)-C(R^g)_2-$, $-C(=S)-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-C(R^g)_2-O-$, $-C(R^g)_2-S-$, $-C(R^g)_2-SO-$, $-C(R^g)_2-SO_2-$, $-C(R^g)_2-SO(=NR^{gg})-$, $-C(R^g)_2-CO-$, $-C(R^g)_2-C(=S)-$, $-C(R^g)_2-C(R^g)_2-$, $-C(R^g)_2-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-C(R^g)_2-C(=NR^{gg})-$, $-C(R^g)_2-NR^{gg}-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-O-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-S-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-SO-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-SO_2-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-SO(=NR^{gg})-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-CO-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-C(=S)-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-C(R^g)_2-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-C(=NR^{gg})-$, $-C(=C(R^{ggg})_2)-NR^{gg}-$, $-C(=NR^{gg})-O-$, $-C(=NR^{gg})-S-$, $-C(=NR^{gg})-SO-$, $-C(=NR^{gg})-SO_2-$, $-C(=NR^{gg})-CO-$, $-C(=NR^{gg})-C(R^g)_2-$, $-C(=NR^{gg})-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-C(=NR^{gg})-C(=NR^{gg})-$, $-C(=NR^{gg})-NR^{gg}-$, $-NR^{gg}-SO-$, $-NR^{gg}-SO_2-$, $-NR^{gg}-SO(=NR^{gg})-$, $-NR^{gg}-CO-$, $-NR^{gg}-C(R^g)_2-$, $-NR^{gg}-C(=C(R^{ggg})_2)-$, $-NR^{gg}-C(=NR^{gg})-$, $-CR^{ggg}=CR^{ggg}-$, $-CR^{ggg}=N-$, $-N=CR^{ggg}-$ o $-C\equiv C-$.

En una modalidad, G es un enlace, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-SO(=NR^{gg})-$, -CO-, $-C(=S)-$, -

$C(R^g)_2$-, -C(=$C(R^{ggg})_2$)-, -C(=NR^{gg})- o -NR^{gg}-. Típicamente, G es un enlace, -O-, -CO-, -C(=S)-, -$C(R^g)_2$-, -C(=$C(R^{ggg})_2$)-, -C(=NR^{gg})- o -NR^{gg}-. Más típicamente, G es un enlace, -O-, -CO-, -$C(R^g)_2$- o -NR^{gg}-. Aún más típicamente, G es -O-, -$C(R^g)_2$- o -NR^{gg}-. Incluso más típicamente, G es -O-, -CH_2- o -NH-.

En una modalidad, G es -O- o -NR^{gg}-. Típicamente, en esta modalidad, G es -O- o -NH-.

En otra modalidad, G es -NR^{gg}-. Más típicamente, en esta modalidad, G es -NH-.

En una modalidad, cada R^g, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, -NO_2, -NH_2, -N_3, -SH, -SO_2H, -SO_2NH_2 o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir un grupo cíclico, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono.

En una modalidad adicional, cada R^g, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, -NH_2, -SH, o un grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede estar sustituido opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede incluir opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono. Donde el grupo hidrocarbilo de R^g está sustituido opcionalmente, típicamente se sustituye con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, -NH_2, -N(O)$(R^{gp})_2$, -$N^+(R^{gp})_3$, oxo (=O) y =NH, donde cada R^{gp} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{gp} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5.

Más típicamente, cada R^g, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, -NH_2, -CN o hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, -NH_2, -$N^+(R^{gp})_3$ y oxo (=O), donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y

donde cada R^{gp} se selecciona independientemente de un grupo metilo o etilo, donde todo grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

Incluso más típicamente, cada R^{g}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-R^{gx}$, $-OR^{gx}$, $-NHR^{gx}$ o $-N(R^{gx})_2$, donde cada R^{gx} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{gx} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5. Típicamente, al menos un R^{g} de cualquier grupo $-C(R^{g})_2-$ se selecciona de hidrógeno o un grupo halo, -CN o $-R^{gx}$.

Aún más típicamente, un primer R^{g} de cualquier grupo $-C(R^{g})_2-$ se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, -Me o -Et, y el segundo R^{g} del grupo $-C(R^{g})_2-$ se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, -OH, $-NH_2$, -Me, -Et, -OMe, -OEt, -NHMe, -NHEt, $-N(Me)_2$, -N(Me)Et o $-N(Et)_2$, donde cualquier grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro.

Incluso más típicamente, cada R^{g}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro o metilo, donde el grupo metilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro. Más típicamente, cada R^{g}, cuando se encuentra presente, es hidrógeno.

En una modalidad, cada R^{gg}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono.

En una modalidad adicional, cada R^{gg}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede estar sustituido opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede incluir opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono. Donde el grupo hidrocarbilo de R^{gg}

está sustituido opcionalmente, típicamente se sustituye con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N(O)(R^{gp})_2$, $-N^+(R^{gp})_3$, oxo (=O) y =NH, donde cada R^{gp} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{gp} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5.

Más típicamente, cada R^{gg}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N^+(R^{gp})_3$ y oxo (=O), donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y donde cada R^{gp} se selecciona independientemente de un grupo metilo o etilo, donde todo grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

Aún más típicamente, cada R^{gg}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, donde el grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Por ejemplo, cada R^{gg}, cuando se encuentra presente, puede seleccionarse independientemente de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo, donde cualquier grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

Aún más típicamente, cada R^{gg}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo metilo, donde el grupo metilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro. Más típicamente, cada R^{gg}, cuando se encuentra presente, es hidrógeno.

En una modalidad, cada R^{ggg}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo o hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono.

En una modalidad adicional, cada R^{ggg}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo o hidrocarbilo C_1-C_{12} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede estar sustituido opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_{12} puede incluir opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono. Donde el grupo hidrocarbilo de R^{ggg} está sustituido opcionalmente, típicamente se sustituye con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N(O)(R^{gp})_2$, $-N^+(R^{gp})_3$, oxo (=O) y =NH, donde cada R^{gp} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{gp} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5.

Más típicamente, cada R^{ggg}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo o hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N^+(R^{gp})_3$ y oxo (=O), donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y donde cada R^{gp} se selecciona independientemente de un grupo metilo o etilo, donde todo grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

Aún más típicamente, cada R^{ggg}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, donde el grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Por ejemplo, cada R^{ggg}, cuando se encuentra presente, puede seleccionarse independientemente de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo, donde cualquier grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

Aún más típicamente, cada R^{ggg}, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro o metilo, donde el grupo metilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

En una modalidad, cualesquiera dos o tres R^g, cualesquiera dos R^{gg}, cualesquiera dos o tres de R^{ggg}, o cualesquiera dos o tres de R^g, R^{gg} y R^{ggg}, junto con el átomo o átomos a los que están acoplados, pueden formar un grupo cíclico saturado o insaturado, donde el grupo cíclico puede sustituirse opcionalmente.

En una modalidad adicional, cualesquiera dos o tres R^g, cualesquiera dos R^{gg}, cualesquiera dos o tres de R^{ggg}, o cualesquiera dos o tres de R^g, R^{gg} y R^{ggg}, junto con el átomo o átomos a los que están acoplados, pueden formar un grupo cíclico de 3 a 12 miembros saturado o insaturado, donde el grupo cíclico de 3 a 12 miembros puede sustituirse opcionalmente. Donde el grupo cíclico de 3 a 12 miembros está sustituido opcionalmente, típicamente se sustituye con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, oxo (=O), =NH, $-R^{gy}$, $-OR^{gy}$, $-NHR^{gy}$, $-N(R^{gy})_2$, $-N(O)(R^{gy})_2$, $-N^+(R^{gy})_3$ o $=NR^{gy}$, donde cada R^{gy} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{gy} unidos directamente al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5.

Más típicamente, cualesquiera dos R^g, cualesquiera dos R^{gg}, cualesquiera dos R^{ggg} o cualesquiera dos de R^g, R^{gg} y R^{ggg}, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, pueden formar un grupo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o insaturado, donde el grupo monocíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, oxo (=O), =NH, -Me, -Et, -OMe, -OEt, -NHMe, -NHEt, $-N(Me)_2$, -N(Me)Et, $-N(Et)_2$, $-N^+(Me)_3$, $-N^+(Me)_2Et$, $-N^+(Et)_2Me$ o $-N^+(Et)_3$, donde cualquier grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

En una modalidad, donde G es o comprende $-C(R^g)_2-$, cualesquiera dos R^g unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un grupo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o insaturado, donde el grupo monocíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, oxo (=O), =NH, -Me, -Et, -OMe, -OEt, -NHMe, -NHEt, $-N(Me)_2$, -N(Me)Et, $-N(Et)_2$, $-N^+(Me)_3$, $-N^+(Me)_2Et$, $-N^+(Et)_2Me$ o $-N^+(Et)_3$, donde cualquier grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

Más típicamente, cualesquiera dos R^g unidos al mismo átomo de carbono, en conjunto con

el átomo de carbono al cual se acoplan, pueden formar un grupo cíclico de 3 o 4 miembros, o forman un grupo oxetanilo, donde el grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros o el grupo oxetanilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Por ejemplo, en una modalidad, cualesquiera dos R^g unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, pueden formar un grupo ciclopropilo, donde el grupo ciclopropilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

En una modalidad, donde G es o comprende $-C(R^g)_2-$, cada R^g, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, -Me o -Et, donde cualquier grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos de fluoro y/o cloro, o cualesquiera dos R^g unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, pueden formar un grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros, o forman un grupo oxetanilo, donde el grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros o el grupo oxetanilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Típicamente, en esta modalidad, cada R^g, cuando está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro o metilo, donde el grupo metilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro, o cualesquiera dos R^g, unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, pueden formar un grupo ciclopropilo, donde el grupo ciclopropilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro.

En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula (I), donde:
cada uno de Q^1 y Q^2 se selecciona independientemente de N o CH, siempre y cuando al menos uno de Q^1 y Q^2 sea N;
Q^3 es O o NR^{qq};
J es -SO-, $-SO_2-$ o -SO(=NH)-; y
G es -O-, $-C(R^g)_2-$ o $–NR^{gg}-$;
donde R^1, R^2, R^{qq}, R^g y R^{gg} son tal como se definieron en la presente.

En un aspecto de esta modalidad:
R^{qq} se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N^+(R^{qp})_3$ y oxo (=O), donde el grupo hidrocarbilo saturado puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y donde cada

R^{qp} se selecciona independientemente de un grupo metilo o etilo, donde todo grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo;

cada R^{g} se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo halo, -OH, $-NH_2$, -CN o hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N^{+}(R^{gp})_3$ y oxo (=O), donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y donde cada R^{gp} se selecciona independientemente de un grupo metilo o etilo, donde cualquier grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo, o cualesquiera dos R^{g}, unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual están acoplados, pueden formar un grupo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o insaturado, donde el grupo monocíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, oxo (=O), =NH, -Me, -Et, -OMe, -OEt, -NHMe, -NHEt, $-N(Me)_2$, -N(Me)Et, $-N(Et)_2$, $-N^{+}(Me)_3$, $-N^{+}(Me)_2Et$, $-N^{+}(Et)_2Me$ o $-N^{+}(Et)_3$, donde cualquier grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo; y

R^{gg} se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$, $-N^{+}(R^{gp})_3$ y oxo (=O), donde el grupo hidrocarbilo C_1-C_6 saturado puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y donde cada R^{gp} se selecciona independientemente de un grupo metilo o etilo, donde todo grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo.

En un aspecto adicional de esta modalidad:

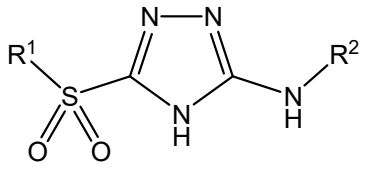
R^{qq} se selecciona de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, donde el grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro;

un primer R^{g} se selecciona de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, -Me o -Et, y un segundo R^{g} se selecciona de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, -OH, $-NH_2$, -Me, -Et, -OMe, -OEt, -NHMe, -NHEt, $-N(Me)_2$, -N(Me)Et o $-N(Et)_2$, donde cualquier grupo metilo (Me) o etilo (Et) puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos de fluoro y/o cloro, o cualesquiera dos R^{g} unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, pueden formar un grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros, o forman un grupo

oxetanilo, donde el grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros o el grupo oxetanilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro; y

R^{gg} se selecciona de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, donde el grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro.

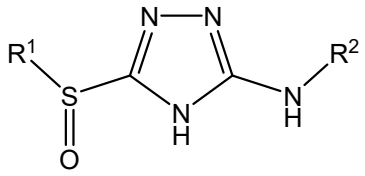
En una modalidad adicional, el compuesto es un compuesto de la fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

donde R^1 y R^2 son como tal se definió en la presente.

En otra modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula (Ib).



Fórmula (Ib)

donde R^1 y R^2 son como tal se definió en la presente.

Tal como se indicó, R^1 es un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo, tal como un grupo hidrocarbilo C_1-C_{30}, C_2-C_{20} o C_3-C_{17}, puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono.

En una modalidad, R^1 es un grupo hidrocarbilo C_1-C_{20}, C_1-C_{15} o C_1-C_{12} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos N, O o S

en su estructura de carbono. En una modalidad adicional, R^1 es un grupo hidrocarbilo C_2-C_{20}, C_2-C_{15} o C_2-C_{12} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo puede incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono.

En una modalidad, R^1 es un grupo cíclico de 3 a 12 o de 4 a 10 miembros, donde el grupo cíclico puede sustituirse opcionalmente. Típicamente, el grupo cíclico es un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo.

En una modalidad, R^1 es un grupo heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros, donde el grupo heteroarilo o arilo puede sustituirse opcionalmente. Típicamente en esta modalidad, el grupo heteroarilo o arilo es monocíclico o bicíclico. Más típicamente, R^1 es un fenilo o grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el fenilo o grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido opcionalmente. Por ejemplo, R^1 puede seleccionarse del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo, todos los cuales pueden sustituirse de manera opcional. Aún más típicamente, R^1 es un fenilo o grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene al menos un átomo de nitrógeno, al menos dos átomos de carbono y, opcionalmente, un átomo de oxígeno en su estructura anular, y donde el fenilo del grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros puede sustituirse opcionalmente. Por ejemplo, R^1 puede seleccionarse del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo, todos los cuales pueden sustituirse de manera opcional.

En otra modalidad, R^1 es un grupo cíclico no aromático de 3 a 12 miembros, donde el grupo cíclico no aromático puede sustituirse opcionalmente. El grupo cíclico no aromático puede ser monocíclico, bicíclico (lo que incluye puenteado, fusionado o espiro), tricíclico o policíclico, donde el grupo cíclico no aromático puede sustituirse opcionalmente. Típicamente, el grupo cíclico no aromático es un grupo monocíclico o bicíclico.

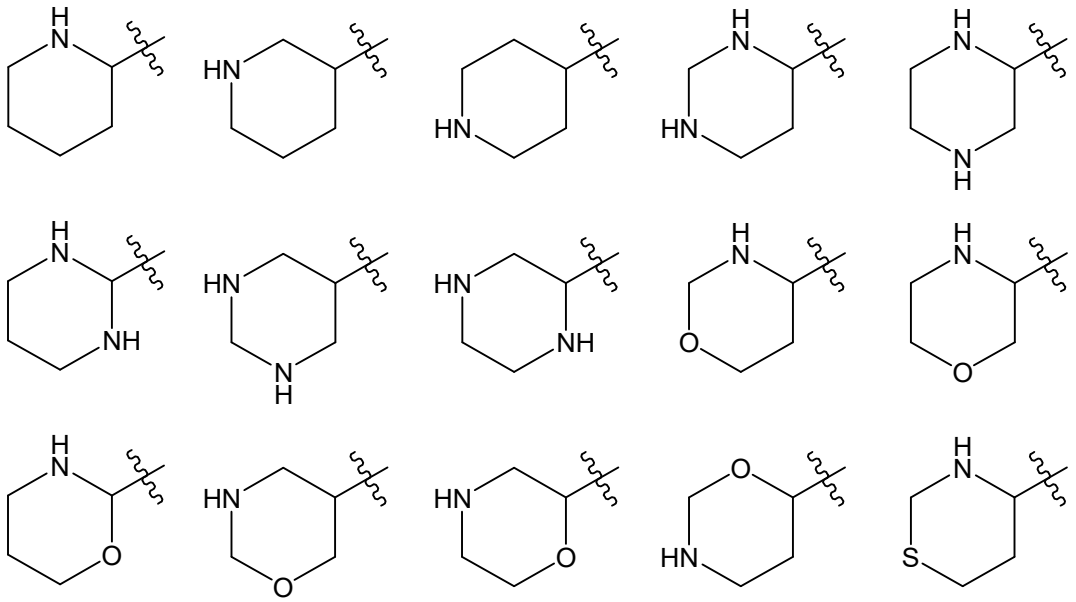
Cuando el grupo cíclico no aromático de R^1 es monocíclico, puede sustituirse opcionalmente con cualquier sustituyente monovalente o cualquier sustituyente unido a π divalente, tal como aquellos definidos en la presente, pero puede no sustituirse con un sustituyente de puenteo divalente (por ejemplo, -O-, -S-, -NH-, -N(R^β)- o -R^α-) de forma tal que se forme un

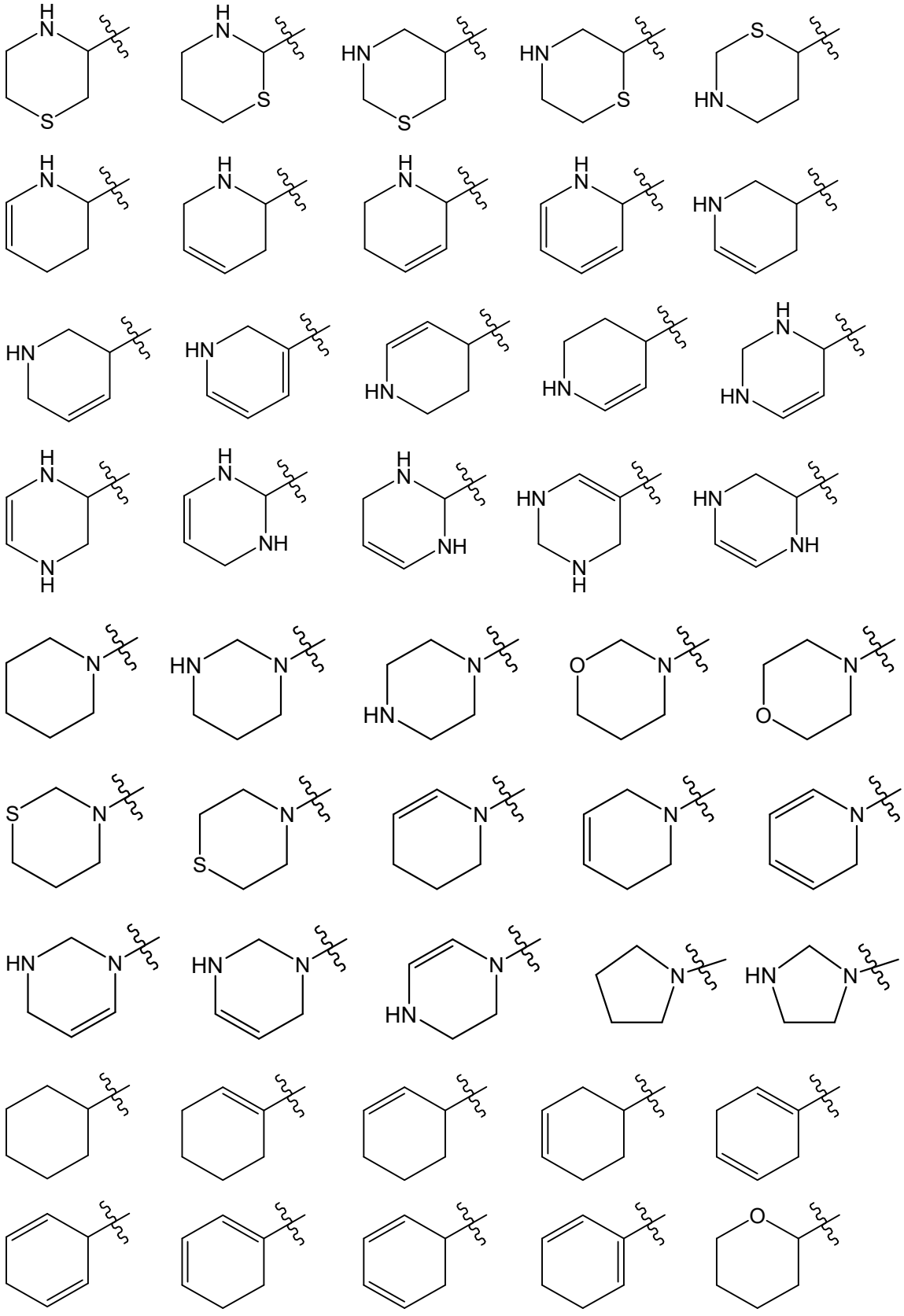
sustituyente puenteado, fusionado o espiro.

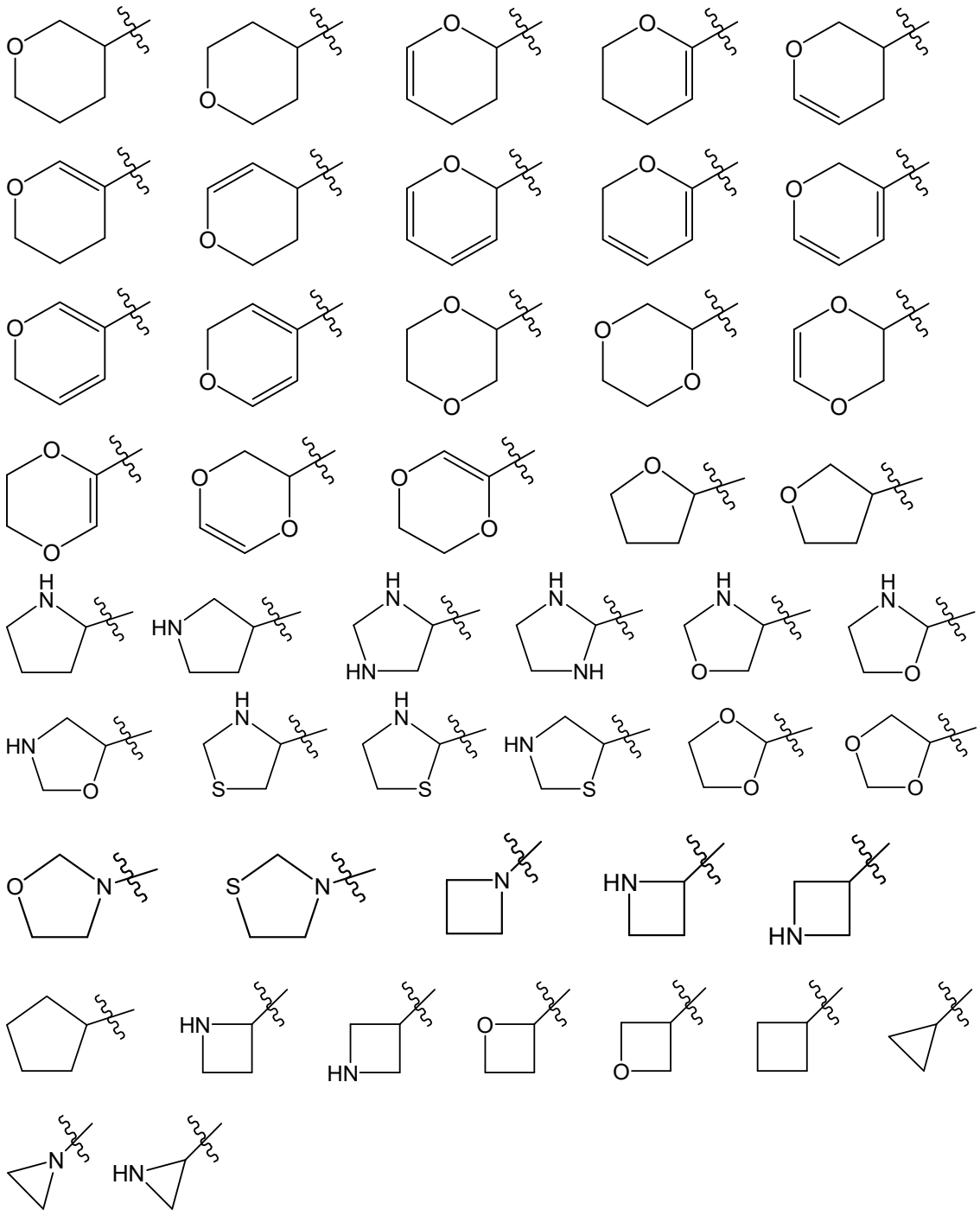
Cuando el grupo cíclico no aromático de R^1 es bicíclico, tricíclico o policíclico, cada anillo del sistema bicíclico, tricíclico o policíclico, lo que excluye cualquier sustituyente opcional, es no aromático. Típicamente, cuando el grupo cíclico no aromático de R^1 es bicíclico, tricíclico o policíclico, el grupo cíclico no aromático de R^1 es un sistema bicíclico espiro o fusionado, tricíclico espiro o fusionado, o policíclico espiro o fusionado.

En una modalidad, R^1 es un grupo monocíclico no aromático de 3 a 7 miembros, un grupo bicíclico no aromático de 7 a 12 miembros, donde el grupo monocíclico no aromático o el grupo bicíclico no aromático puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes y/o sustituyentes enlazados a π divalentes.

Donde R^1 es un grupo monocíclico no aromático de 3 a 7 miembros, típicamente R^1 es un grupo monocíclico no aromático de 3, 4, 5 o 6 miembros, más típicamente un grupo monocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros y, aún más típicamente, un grupo monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, donde el grupo monocíclico no aromático puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes y/o sustituyentes enlazados a π divalentes. Los ejemplos de grupos cíclicos monocíclicos no aromáticos, que pueden sustituirse opcionalmente, incluyen:







Donde R^1 es un grupo bicíclico no aromático de 7 a 12 miembros, típicamente el grupo bicíclico no aromático es un grupo bicíclico fusionado o un grupo bicíclico espiro, donde el grupo bicíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes y/o sustituyentes enlazados a π divalentes. Típicamente, en esta modalidad, un primer anillo del sistema bicíclico es un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros y un segundo anillo del sistema bicíclico es un anillo de 3, 4, 5 o 6 miembros. Más típicamente, un primer anillo del sistema

bicíclico es un anillo de 4, 5 o 6 miembros y un segundo anillo del sistema bicíclico es un anillo de 4, 5 o 6 miembros.

El grupo cíclico no aromático de R^1 puede ser totalmente saturado o parcialmente insaturado. Por consiguiente, el grupo cíclico no aromático de R^1 puede comprender uno o más enlaces dobles en el anillo cíclico, siempre que el anillo cíclico sea no aromático. El grupo cíclico no aromático de R^1 no tiene ningún tautómero que sea aromático.

En una modalidad, el grupo cíclico no aromático de R^1 es completamente saturado. Tal como se entenderá, en esta modalidad, todos los átomos anulares del grupo cíclico no aromático, cuando se consideran después de cualquiera sustitución opcional, se hibridan con sp^3. Por lo tanto, por ejemplo, en una modalidad, el grupo cíclico no aromático puede no sustituirse con un sustituyente enlazado a π tal como un grupo oxo (=O).

En una modalidad, R^1 es un grupo monocíclico de 3 a 7 miembros completamente saturado o un grupo bicíclico de 7 a 12 miembros completamente saturado, donde el grupo monocíclico completamente saturado o el grupo bicíclico completamente saturado pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes.

Donde R^1 es un grupo monocíclico de 3 a 7 miembros completamente saturado, típicamente R^1 es un grupo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros completamente saturado, más típicamente un grupo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros completamente saturado y, aún más típicamente, un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros completamente saturado, donde el grupo monocíclico completamente saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes.

Donde R^1 es un grupo bicíclico de 7 a 12 miembros completamente saturado, típicamente el grupo bicíclico completamente saturado es un grupo bicíclico fusionado o un grupo bicíclico espiro, donde el grupo bicíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes. Típicamente, en esta modalidad, un primer anillo del sistema bicíclico es un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros y un segundo anillo del sistema bicíclico es un anillo de 3, 4, 5 o 6 miembros. Más típicamente, un primer anillo del sistema bicíclico es un anillo de 4, 5 o 6 miembros y un segundo anillo del sistema bicíclico es un anillo de 4, 5 o 6 miembros.

En una modalidad, R^1 es un grupo cicloalquenilo o cicloalquilo de 3 a 12 miembros, donde el

grupo cicloalquenilo o cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente. Típicamente, en esta modalidad, R^1 es un grupo cicloalquilo de 3 a 12 miembros, donde el grupo cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente. Más típicamente, en esta modalidad, R^1 es un grupo cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo cicloalquilo monocíclico puede sustituirse opcionalmente. Aún más típicamente, R^1 es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo puede sustituirse opcionalmente. Incluso más típicamente, R^1 es un grupo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde el grupo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo puede sustituirse opcionalmente.

En otra modalidad, R^1 es un grupo heterocíclico no aromático, donde el grupo heterocíclico no aromático puede sustituirse opcionalmente. Típicamente, en esta modalidad, R^1 es un grupo heterocíclico completamente saturado, donde el grupo heterocíclico completamente saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes. Típicamente, cualquier grupo heterocíclico no aromático de R^1 contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre en su estructura anular. Más típicamente, cualquier grupo heterocíclico no aromático de R^1 contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y nitrógeno en su estructura anular.

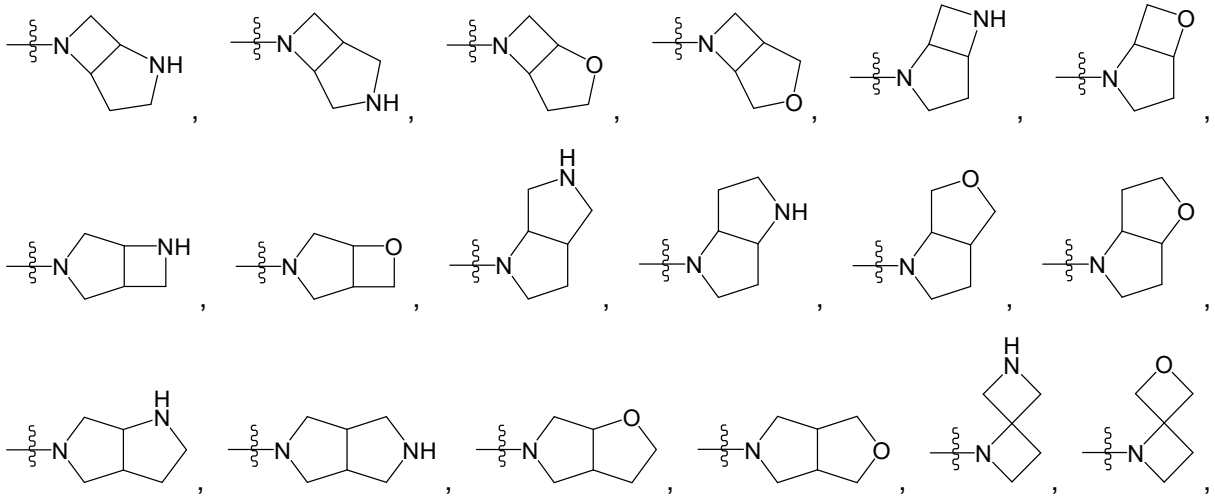
En una modalidad, R^1 es un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo heterocíclico no aromático monocíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes y/o sustituyentes enlazados a π divalentes. Típicamente, en esta modalidad, R^1 es un grupo heterocíclico monocíclico de 4, 5 o 6 miembros completamente saturado, donde el grupo heterocíclico monocíclico de 4, 5 o 6 miembros completamente saturado contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y nitrógeno en su estructura anular, y donde el grupo heterocíclico monocíclico completamente saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes. Más típicamente, R^1 se selecciona de un grupo oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, dioxolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo o morfolinilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente.

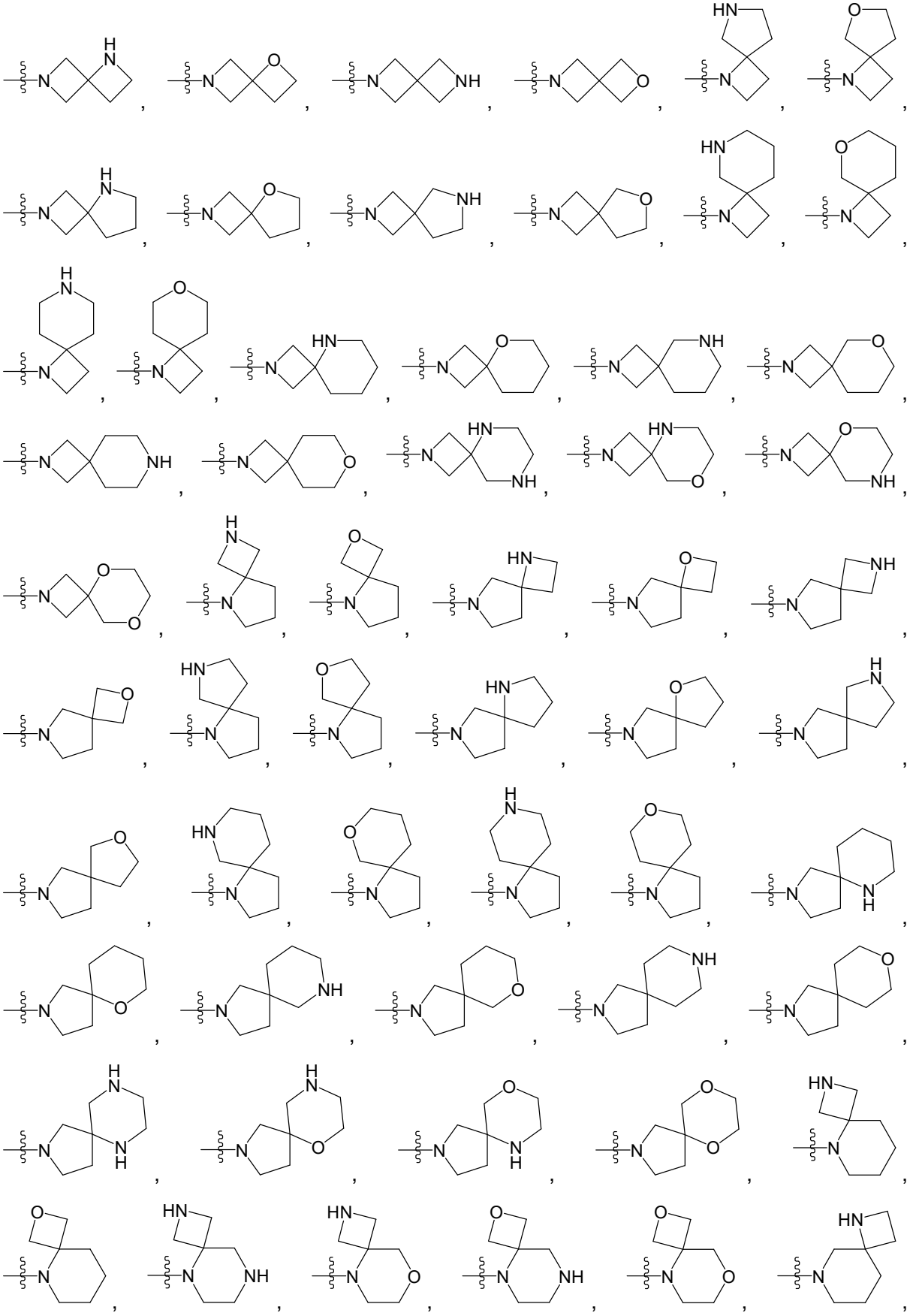
En otra modalidad, R^1 es un grupo heterocíclico no aromático bicíclico de 7 a 12 miembros, donde el grupo heterocíclico no aromático bicíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes y/o sustituyentes enlazados a π divalentes. Típicamente,

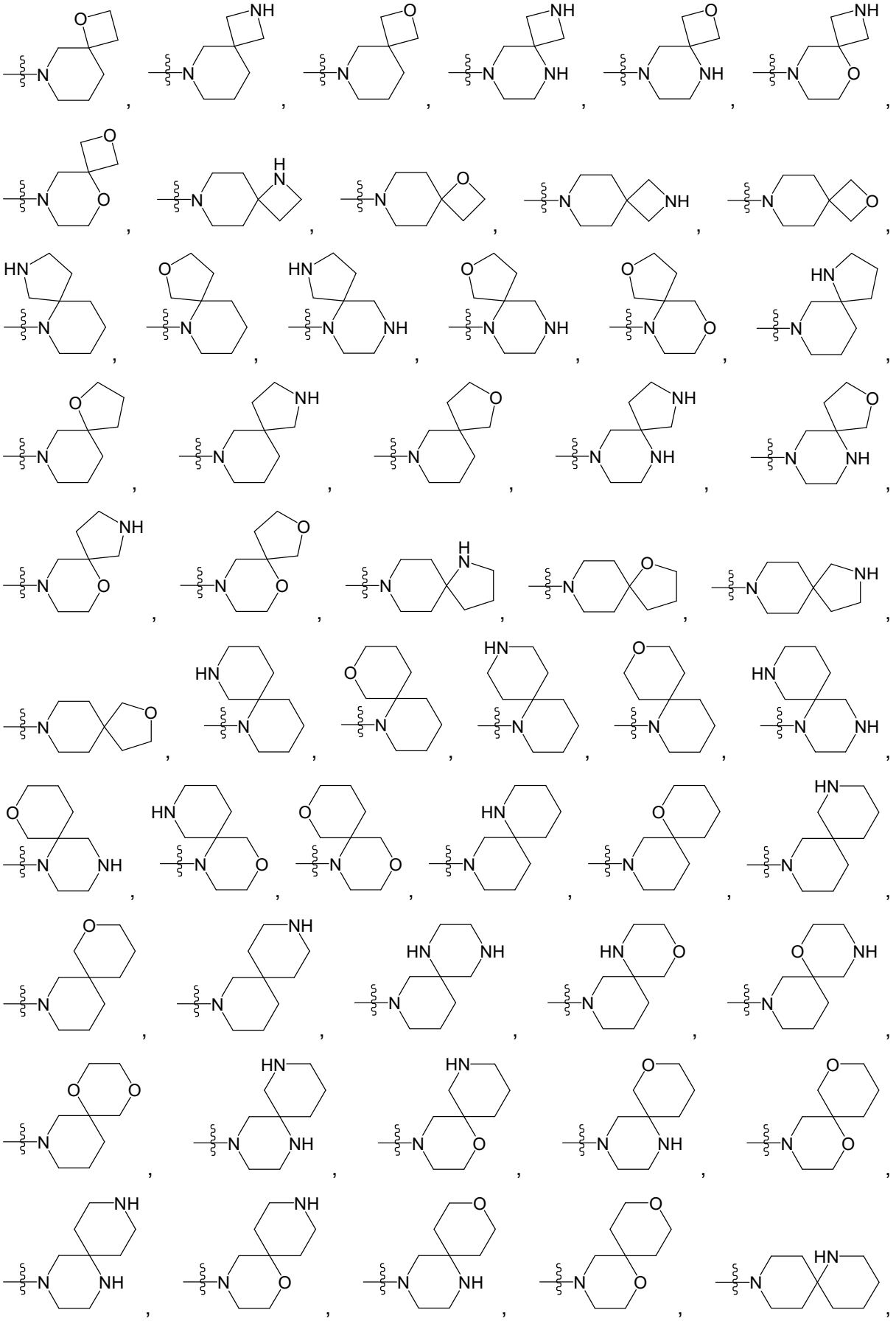
el grupo heterocíclico no aromático bicíclico de 7 a 12 miembros es un grupo bicíclico de 7 a 12 miembros completamente saturado, donde el grupo bicíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes.

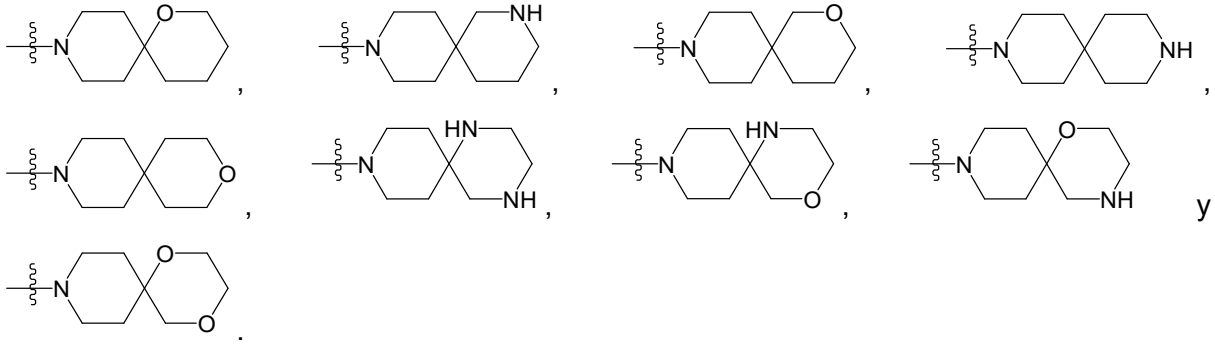
En una modalidad, R^1 es un grupo heterocíclico no aromático bicíclico fusionado o bicíclico espiro de 7 a 12 miembros, donde el grupo bicíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes y/o sustituyentes enlazados a π divalentes. Típicamente, el grupo heterocíclico no aromático bicíclico fusionado o bicíclico espiro de 7 a 12 miembros es un grupo bicíclico de 7 a 12 miembros completamente saturado, donde el grupo bicíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes.

Típicamente, cuando R^1 es un grupo heterocíclico no aromático bicíclico fusionado o bicíclico espiro de 7 a 12 miembros, un primer anillo del sistema bicíclico es un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros y un segundo anillo del sistema bicíclico es un anillo de 3, 4, 5 o 6 miembros. Más típicamente, un primer anillo del sistema bicíclico es un anillo de 4, 5 o 6 miembros y un segundo anillo del sistema bicíclico es un anillo de 4, 5 o 6 miembros. Típicamente, el grupo heterocíclico no aromático bicíclico de 7 a 12 miembros contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y nitrógeno en su estructura anular. Más típicamente, el grupo heterocíclico no aromático bicíclico de 7 a 12 miembros contiene al menos un átomo de nitrógeno y uno o dos heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de oxígeno y nitrógeno en su estructura anular. Los ejemplos de estos grupos heterocíclicos no aromáticos bicíclicos de 7 a 12 miembros, que pueden sustituirse opcionalmente, incluyen:









En otra modalidad, R^1 es un grupo bicíclico, tricíclico o policíclico parcialmente aromático, donde al menos una estructura anular del grupo bicíclico, tricíclico o policíclico es no aromático y al menos una estructura anular es aromática, y donde el grupo bicíclico, tricíclico o policíclico puede sustituirse opcionalmente. En una variación, el anillo del grupo bicíclico, tricíclico o policíclico de R^1 que se acopla directamente a J es aromático, de forma tal que el grupo bicíclico, tricíclico o policíclico puede verse como un grupo arilo o heteroarilo sustituido con un sustituyente de puenteo divalente parcialmente insaturado con el fin de formar un sustituyente no aromático fusionado. En otra variación, el anillo del grupo bicíclico, tricíclico o policíclico de R^1 que se acopla directamente a J es no aromático, de forma tal que el grupo bicíclico, tricíclico o policíclico parcialmente aromático puede verse como un grupo cíclico no aromático sustituido con un sustituyente de puenteo divalente insaturado con el fin de formar un sustituyente aromático fusionado.

Donde R^1 es un grupo bicíclico, tricíclico o policíclico parcialmente aromático, cualquier estructura anular no aromática dentro de este grupo puede ser una estructura de anillo hidrocarbilo no aromático o una estructura de anillo heterocíclico no aromático. De forma similar, cualquier estructura anular aromática puede ser una estructura de anillo aromático o una estructura de anillo heteroarilo.

Típicamente, cuando R^1 es un grupo bicíclico, tricíclico o policíclico parcialmente aromático, el grupo bicíclico, tricíclico o policíclico es un grupo bicíclico, tricíclico o policíclico fusionado, donde al menos una estructura anular fusionada es aromática y al menos una estructura anular fusionada es no aromática. En este sistema, se entiende que cada anillo del grupo bicíclico, tricíclico o policíclico fusionado, lo que excluye cualquier sustituyente opcional, se fusiona a al menos un anillo adicional del grupo. Más típicamente, cuando R^1 es un grupo bicíclico, tricíclico o policíclico parcialmente aromático, el grupo bicíclico, tricíclico o policíclico es un grupo bicíclico fusionado o tricíclico fusionado. Aún más típicamente,

cuando R^1 es un grupo bicíclico, tricíclico o policíclico parcialmente aromático, el grupo bicíclico, tricíclico o policíclico es un grupo bicíclico fusionado.

En una modalidad, R^1 es un grupo bicíclico fusionado de 8 a 10 miembros, donde un primer anillo de la estructura bicíclica fusionada es un anillo no aromático y un segundo anillo de la estructura bicíclica fusionada es un anillo aromático, y donde el grupo bicíclico fusionado puede sustituirse opcionalmente.

En otra modalidad, R^1 es un grupo bicíclico fusionado de 8 a 10 miembros, donde un primer anillo de la estructura bicíclica fusionada es un anillo heterocíclico no aromático y un segundo anillo de la estructura bicíclica fusionada es un anillo heteroarilo, y donde el grupo bicíclico fusionado puede sustituirse opcionalmente.

Cuando R^1 es un grupo bicíclico o tricíclico parcialmente aromático, el grupo bicíclico o tricíclico parcialmente aromático puede sustituirse opcionalmente con cualquier sustituyente monovalente o cualquier sustituyente unido a π divalente, tal como aquellos definidos en la presente, pero puede no sustituirse con un sustituyente de puenteo divalente (por ejemplo, -O-, -S-, -NH-, -N(R^β)- o -R^α-) de manera tal que se forme un sustituyente puenteado, fusionado o espiro.

En una modalidad, R^1 es R^{10}-L-, donde:
L es -NH- o un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno, donde uno o más átomos de carbono en la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede reemplazarse opcionalmente con uno o más heteroátomos N, O o S, y donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente; y
R^{10} es un grupo cíclico, donde el grupo cíclico puede sustituirse opcionalmente.

Para evitar dudas, cabe destacar que es un átomo de anillo del grupo cíclico de R^{10} que se une directamente a L, y no un sustituyente opcional.

R^{10} puede ser cualquier grupo cíclico de 3 a 12 miembros, tal como se describió anteriormente con respecto a R^1, donde el grupo cíclico puede sustituirse opcionalmente. Típicamente, R^{10} es monocíclico.

En una modalidad, R^{10} es un fenilo o grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el fenilo o grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros puede sustituirse opcionalmente. Por ejemplo, R^{10}

puede seleccionarse del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo, todos los cuales pueden sustituirse de manera opcional. Más típicamente, R^{10} es un fenilo o grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene al menos un átomo de nitrógeno, al menos dos átomos de carbono y, opcionalmente, un átomo de oxígeno en su estructura anular, y donde el fenilo del grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros puede sustituirse opcionalmente. Por ejemplo, R^{10} puede seleccionarse del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo, todos los cuales pueden sustituirse de manera opcional.

En otra modalidad, R^{10} es un grupo monocíclico no aromático de 3 a 7 miembros, donde el grupo monocíclico no aromático puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes y/o sustituyentes enlazados a π divalentes. Típicamente, en esta modalidad, R^{10} es un grupo monocíclico no aromático de 3, 4, 5 o 6 miembros, más típicamente un grupo monocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros y, aún más típicamente, un grupo monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, donde el grupo monocíclico no aromático puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes y/o sustituyentes enlazados a π divalentes.

En una modalidad, R^{10} es un grupo monocíclico de 3 a 7 miembros completamente saturado, donde el grupo monocíclico completamente saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes. Típicamente, en esta modalidad, R^{10} es un grupo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros completamente saturado, más típicamente un grupo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros completamente saturado y, aún más típicamente, un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros completamente saturado, donde el grupo monocíclico completamente saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes.

En una modalidad, R^{10} es un grupo cicloalquenilo o cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo cicloalquenilo o cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente. Típicamente, en esta modalidad, R^{10} es un grupo cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, donde el grupo cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente. Más típicamente, en esta modalidad, R^{10} es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo puede sustituirse opcionalmente.

En otra modalidad, R^{10} es un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo heterocíclico no aromático monocíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes y/o sustituyentes enlazados a π divalentes. Típicamente, en esta modalidad, R^{10} es un grupo heterocíclico monocíclico de 4, 5 o 6 miembros completamente saturado, donde el grupo heterocíclico monocíclico de 4, 5 o 6 miembros completamente saturado contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y nitrógeno en su estructura anular, y donde el grupo heterocíclico monocíclico completamente saturado puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes. Más típicamente, R^{10} se selecciona de un grupo oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, dioxolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo o morfolinilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente.

En una modalidad, L es -NH- o un grupo alquileno o alquenileno, donde el grupo alquileno o alquenileno puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos N u O en su estructura de carbono, y donde el grupo alquileno o alquenileno puede sustituirse opcionalmente. Típicamente, L es -NH- o un grupo alquileno, donde el grupo alquileno puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y nitrógeno en su estructura de carbono, donde el grupo alquileno puede sustituirse opcionalmente.

En una modalidad, L no contiene un grupo carbonilo. En una modalidad, L no está sustituido.

Cuando L está sustituido, típicamente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo -CN, -OH, $-NH_2$, oxo (=O) y =NH. Más típicamente, cuando L está sustituido, se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo -CN, -OH, $-NH_2$ y oxo (=O). Aún más típicamente, cuando L está sustituido, se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro y oxo (=O).

Normalmente, L contiene de 1 a 10 átomos que no son hidrógeno ni halógeno. Más típicamente, L contiene de 1 a 6 átomos que no son hidrógeno ni halógeno.

En una modalidad, L contiene solamente átomos que se seleccionan del grupo que consiste en átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y halógeno. Típicamente, L contiene

solamente átomos que se seleccionan del grupo que consiste en átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno y halógeno.

Típicamente, L es -NH- o un grupo alquileno, donde el grupo alquileno puede incluir opcionalmente un único átomo de nitrógeno en su estructura de carbono, donde el grupo alquileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro, y donde L contiene de 1 a 6 átomos que no son hidrógeno ni halógeno.

Más típicamente, L es -NH-, -NMe-, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-NH-CH_2-$, $-NMe-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-NMe-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-NH-CH_2-CH_2-$, $-NMe-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-NMe-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-NMe-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-NMe-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NMe-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NMe-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NMe-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-NMe-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NMe-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NMe-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NMe-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NMe-$.

En una modalidad, R^1 es un grupo fenilo, naftilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,3-oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo o tianilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente. En una modalidad, R^1 es un grupo pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente.

En otra modalidad, R^1 es un grupo alquilo C_1-C_{15}, alquenilo C_2-C_{15} o alquinilo C_2-C_{15}, donde todos pueden sustituirse opcionalmente, y donde todos pueden incluir, opcionalmente, uno o más (tal como uno, dos o tres) heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono. R^1 puede ser un grupo alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10}, donde todos pueden sustituirse opcionalmente, y donde todos pueden incluir, opcionalmente, uno o más (tal como uno, dos o tres) heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono. Típicamente, en esta modalidad, R^1 es un grupo alquilo C_1-C_{10}, donde el grupo alquilo C_1-C_{10} puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes y/o sustituyentes enlazados a π divalentes, y donde el grupo alquilo C_1-C_{10} puede incluir opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y nitrógeno en

su estructura de carbono.

En una modalidad, R^1 es un grupo alquilo C_1-C_5 o alquenilo C_2-C_5 sustituido opcionalmente. Por ejemplo, R^1 puede ser un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo sustituido opcionalmente.

En otra modalidad, R^1 es un grupo alquilo C_2-C_8, donde el grupo alquilo C_2-C_8 puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes monovalentes y/o sustituyentes enlazados a π divalentes, y donde el grupo alquilo C_2-C_8 incluye uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y nitrógeno en su estructura de carbono.

En otra modalidad, R^1 es un grupo bencilo sustituido opcionalmente o fenilo sustituido opcionalmente.

En otra modalidad, R^1 es un grupo hidrocarbilo, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo incluye uno o más heteroátomos N u O en su estructura de carbono o se sustituye con uno o más grupos que comprenden uno o más heteroátomos N u O. Típicamente, el grupo hidrocarbilo contiene 1-15 átomos de carbono y 1-4 átomos de nitrógeno u oxígeno.

En otra modalidad, R^1 es un heterociclo saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente; o R^1 es un grupo sustituido opcionalmente que se selecciona de alquilo C_1-C_5, alquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo o bencilo; o R^1 es un grupo hidrocarbilo, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo hidrocarbilo incluye uno o más heteroátomos N u O en su estructura de carbono o se sustituye con uno o más grupos que comprenden uno o más heteroátomos N u O (típicamente, el grupo hidrocarbilo contiene 1-15 átomos de carbono y 1-4 átomos de nitrógeno u oxígeno).

En las modalidades que anteceden, R^1 puede sustituirse con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo; -CN; -NO_2; -N_3; -R^β; -OH; -OR^β; -R^α-halo; -R^α-CN; -R^α-NO_2; -R^α-N_3; -R^α-R^β; -R^α-OH; -R^α-OR^β; -SH; -SR^β; -SOR^β; -SO_2H; -SO_2R^β; -SO_2NH_2; -SO_2NHR^β; -$SO_2N(R^\beta)_2$; -R^α-SH; -R^α-SR^β; -R^α-SOR^β; -R^α-SO_2H; -R^α-SO_2R^β; -R^α-SO_2NH_2; -R^α-

SO_2NHR^β; $-R^\alpha-SO_2N(R^\beta)_2$; $-Si(R^\beta)_3$; $-O-Si(R^\beta)_3$; $-R^\alpha-Si(R^\beta)_3$; $-R^\alpha-O-Si(R^\beta)_3$; $-NH_2$; $-NHR^\beta$; $-N(R^\beta)_2$; $-N(O)(R^\beta)_2$; $-N^+(R^\beta)_3$; $-R^\alpha-NH_2$; $-R^\alpha-NHR^\beta$; $-R^\alpha-N(R^\beta)_2$; $-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$; $-R^\alpha-N^+(R^\beta)_3$; -CHO; $-COR^\beta$; -COOH; $-COOR^\beta$; $-OCOR^\beta$; $-R^\alpha-CHO$; $-R^\alpha-COR^\beta$; $-R^\alpha-COOH$; $-R^\alpha-COOR^\beta$; $-R^\alpha-OCOR^\beta$; $-C(=NH)R^\beta$; $-C(=NH)NH_2$; $-C(=NH)NHR^\beta$; $-C(=NH)N(R^\beta)_2$; $-C(=NR^\beta)R^\beta$; $-C(=NR^\beta)NHR^\beta$; $-C(=NR^\beta)N(R^\beta)_2$; $-C(=NOH)R^\beta$; $-C(=NOR^\beta)R^\beta$; $-C(N_2)R^\beta$; $-R^\alpha-C(=NH)R^\beta$; $-R^\alpha-C(=NH)NH_2$; $-R^\alpha-C(=NH)NHR^\beta$; $-R^\alpha-C(=NH)N(R^\beta)_2$; $-R^\alpha-C(=NR^\beta)R^\beta$; $-R^\alpha-C(=NR^\beta)NHR^\beta$; $-R^\alpha-C(=NR^\beta)N(R^\beta)_2$; $-R^\alpha-C(=NOH)R^\beta$; $-R^\alpha-C(=NOR^\beta)R^\beta$; $-R^\alpha-C(N_2)R^\beta$; -NH-CHO; $-NR^\beta-CHO$; $-NH-COR^\beta$; $-NR^\beta-COR^\beta$; $-CONH_2$; $-CONHR^\beta$; $-CON(R^\beta)_2$; $-R^\alpha-NH-CHO$; $-R^\alpha-NR^\beta-CHO$; $-R^\alpha-NH-COR^\beta$; $-R^\alpha-NR^\beta-COR^\beta$; $-R^\alpha-CONH_2$; $-R^\alpha-CONHR^\beta$; $-R^\alpha-CON(R^\beta)_2$; $-O-R^\alpha-OH$; $-O-R^\alpha-OR^\beta$; $-O-R^\alpha-NH_2$; $-O-R^\alpha-NHR^\beta$; $-O-R^\alpha-N(R^\beta)_2$; $-O-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$; $-O-R^\alpha-N^+(R^\beta)_3$; $-NH-R^\alpha-OH$; $-NH-R^\alpha-OR^\beta$; $-NH-R^\alpha-NH_2$; $-NH-R^\alpha-NHR^\beta$; $-NH-R^\alpha-N(R^\beta)_2$; $-NH-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$; $-NH-R^\alpha-N^+(R^\beta)_3$; $-NR^\beta-R^\alpha-OH$; $-NR^\beta-R^\alpha-OR^\beta$; $-NR^\beta-R^\alpha-NH_2$; $-NR^\beta-R^\alpha-NHR^\beta$; $-NR^\beta-R^\alpha-N(R^\beta)_2$; $-NR^\beta-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$; $-NR^\beta-R^\alpha-N^+(R^\beta)_3$; $-N(O)R^\beta-R^\alpha-OH$; $-N(O)R^\beta-R^\alpha-OR^\beta$; $-N(O)R^\beta-R^\alpha-NH_2$; $-N(O)R^\beta-R^\alpha-NHR^\beta$; $-N(O)R^\beta-R^\alpha-N(R^\beta)_2$; $-N(O)R^\beta-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$; $-N(O)R^\beta-R^\alpha-N^+(R^\beta)_3$; $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-OH$; $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-OR^\beta$; $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-NH_2$; $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-NHR^\beta$; $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-N(R^\beta)_2$; o $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; un grupo cicloalquenilo C_5-C_7 sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 7 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_3; oxo (=O); o un puente alquileno C_1-C_4;

donde cada $-R^\alpha-$ se selecciona independientemente de un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno, donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno contiene de 1 a 6 átomos en su estructura principal, donde uno o más átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más heteroátomos N, O o S, donde uno o más grupos $-CH_2-$ de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos $-N(O)(R^\beta)-$ o $-N^+(R^\beta)_2-$, y donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo y/o $-R^\beta$; y

donde cada $-R^\beta$ se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6, o donde cualesquiera dos o tres $-R^\beta$ acoplados al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que se acoplan, pueden formar un grupo cíclico C_2-C_7, y donde cualquiera $-R^\beta$ puede sustituirse opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, halocicloalquilo C_3-C_7, -O(alquilo C_1-C_4), -O(haloalquilo C_1-C_4), -O(cicloalquilo C_3-C_7), -O(halocicloalquilo C_3-C_7), -CO(alquilo C_1-C_4), -CO(haloalquilo C_1-C_4), -CO(cicloalquilo C_3-C_7), -CO(halocicloalquilo C_3-C_7), -COO(alquilo C_1-C_4), -COO(haloalquilo C_1-C_4), -COO(cicloalquilo C_3-C_7), -COO(halocicloalquilo C_3-C_7), halo, -

OH, $-NH_2$, -CN, -C≡CH, oxo (=O) o grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros.

De manera alternativa, R^1 puede sustituirse con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo; -CN; $-NO_2$; $-N_3$; $-R^\beta$; -OH; $-OR^\beta$; -SH; $-SR^\beta$; $-SOR^\beta$; $-SO_2H$; $-SO_2R^\beta$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NHR^\beta$; $-SO_2N(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-SH; $-R^\alpha$-SR^β; $-R^\alpha$-SOR^β; $-R^\alpha$-SO_2H; $-R^\alpha$-SO_2R^β; $-R^\alpha$-SO_2NH_2; $-R^\alpha$-SO_2NHR^β; $-R^\alpha$-$SO_2N(R^\beta)_2$; $-NH_2$; $-NHR^\beta$; $-N(R^\beta)_2$; $-N(O)(R^\beta)_2$; $-N^+(R^\beta)_3$; $-R^\alpha$-NH_2; $-R^\alpha$-NHR^β; $-R^\alpha$-$N(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-$N(O)(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-$N^+(R^\beta)_3$; -CHO; $-COR^\beta$; -COOH; $-COOR^\beta$; $-OCOR^\beta$; $-R^\alpha$-CHO; $-R^\alpha$-COR^β; $-R^\alpha$-COOH; $-R^\alpha$-$COOR^\beta$; $-R^\alpha$-$OCOR^\beta$; -NH-CHO; $-NR^\beta$-CHO; -NH-COR^β; $-NR^\beta$-COR^β; $-CONH_2$; $-CONHR^\beta$; $-CON(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-NH-CHO; $-R^\alpha$-NR^β-CHO; $-R^\alpha$-NH-COR^β; $-R^\alpha$-NR^β-COR^β; $-R^\alpha$-$CONH_2$; $-R^\alpha$-$CONHR^\beta$; $-R^\alpha$-$CON(R^\beta)_2$; -O-R^α-OH; -O-R^α-OR^β; -O-R^α-NH_2; -O-R^α-NHR^β; -O-R^α-$N(R^\beta)_2$; -O-R^α-$N(O)(R^\beta)_2$; -O-R^α-$N^+(R^\beta)_3$; -NH-R^α-OH; -NH-R^α-OR^β; -NH-R^α-NH_2; -NH-R^α-NHR^β; -NH-R^α-$N(R^\beta)_2$; -NH-R^α-$N(O)(R^\beta)_2$; -NH-R^α-$N^+(R^\beta)_3$; $-NR^\beta$-R^α-OH; $-NR^\beta$-R^α-OR^β; $-NR^\beta$-R^α-NH_2; $-NR^\beta$-R^α-NHR^β; $-NR^\beta$-R^α-$N(R^\beta)_2$; $-NR^\beta$-R^α-$N(O)(R^\beta)_2$; $-NR^\beta$-R^α-$N^+(R^\beta)_3$; -N(O)R^β-R^α-OH; -N(O)R^β-R^α-OR^β; -N(O)R^β-R^α-NH_2; -N(O)R^β-R^α-NHR^β; -N(O)R^β-R^α-$N(R^\beta)_2$; -N(O)R^β-R^α-$N(O)(R^\beta)_2$; -N(O)R^β-R^α-$N^+(R^\beta)_3$; $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-OH; $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-OR^β; $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-NH_2; $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-NHR^β; $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-$N(R^\beta)_2$; o $-N^+(R^\beta)_2$-R^α-$N(O)(R^\beta)_2$; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; un grupo cicloalquenilo C_5-C_7 sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3; un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 7 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_3; oxo (=O); o un puente alquileno C_1-C_4;

donde cada $-R^\alpha$- se selecciona independientemente de un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno, donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno contiene de 1 a 6 átomos en su estructura principal, donde uno o más átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más heteroátomos N, O o S, donde uno o más grupos $-CH_2$- de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos -N(O)(R^β)- o $-N^+(R^\beta)_2$-, y donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo y/o $-R^\beta$; y

donde cada $-R^\beta$ se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6, o donde cualesquiera dos o tres $-R^\beta$ acoplados al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo cíclico C_2-C_7, y donde cualquier $-R^\beta$ puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, -O(alquilo C_1-C_4), -O(haloalquilo C_1-C_4), -O(cicloalquilo C_3-C_7), halo, -OH, $-NH_2$, -CN, -C≡CH u oxo (=O).

De manera alternativa, R^1 puede sustituirse con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo; -CN; $-NO_2$; $-N_3$; $-R^\beta$; -OH; $-OR^\beta$; -SH; $-SR^\beta$; $-SOR^\beta$; $-SO_2H$; $-SO_2R^\beta$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NHR^\beta$; $-SO_2N(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-SH; $-R^\alpha$-SR^β; $-R^\alpha$-SOR^β; $-R^\alpha$-SO_2H; $-R^\alpha$-SO_2R^β; $-R^\alpha$-SO_2NH_2; $-R^\alpha$-SO_2NHR^β; $-R^\alpha$-$SO_2N(R^\beta)_2$; $-NH_2$; $-NHR^\beta$; $-N(R^\beta)_2$; $-N(O)(R^\beta)_2$; $-N^+(R^\beta)_3$; $-R^\alpha$-NH_2; $-R^\alpha$-NHR^β; $-R^\alpha$-$N(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-$N(O)(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-$N^+(R^\beta)_3$; -CHO; $-COR^\beta$; -COOH; $-COOR^\beta$; $-OCOR^\beta$; $-R^\alpha$-CHO; $-R^\alpha$-COR^β; $-R^\alpha$-COOH; $-R^\alpha$-$COOR^\beta$; $-R^\alpha$-$OCOR^\beta$; -NH-CHO; $-NR^\beta$-CHO; -NH-COR^β; $-NR^\beta$-COR^β; $-CONH_2$; $-CONHR^\beta$; $-CON(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-NH-CHO; $-R^\alpha$-NR^β-CHO; $-R^\alpha$-NH-COR^β; $-R^\alpha$-NR^β-COR^β; $-R^\alpha$-$CONH_2$; $-R^\alpha$-$CONHR^\beta$; $-R^\alpha$-$CON(R^\beta)_2$; oxo (=O); o un puente alquileno C_1-C_4;

donde cada $-R^\alpha$- se selecciona independientemente de un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno, donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno contiene de 1 a 6 átomos en su estructura principal, donde uno o más átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más heteroátomos N, O o S, donde uno o más grupos $-CH_2$- de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos $-N(O)(R^\beta)$- o $-N^+(R^\beta)_2$-, y donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo y/o $-R^\beta$; y

donde cada $-R^\beta$ se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6, o donde cualesquiera dos o tres $-R^\beta$ acoplados al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo cíclico C_2-C_7, y donde cualquier $-R^\beta$ puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, -O(alquilo C_1-C_4), -O(haloalquilo C_1-C_4), -O(cicloalquilo C_3-C_7), halo, -OH, $-NH_2$, -CN, -C≡CH u oxo (=O).

De manera alternativa, R^1 puede sustituirse con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo; -CN; $-NO_2$; $-N_3$; $-R^\beta$; -OH; $-OR^\beta$; -SH; $-SR^\beta$; $-SOR^\beta$; $-SO_2H$; $-SO_2R^\beta$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NHR^\beta$; $-SO_2N(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-SH; $-R^\alpha$-SR^β; $-R^\alpha$-SOR^β; $-R^\alpha$-SO_2H; $-R^\alpha$-SO_2R^β; $-R^\alpha$-SO_2NH_2; $-R^\alpha$-SO_2NHR^β; $-R^\alpha$-$SO_2N(R^\beta)_2$; $-NH_2$; $-NHR^\beta$; $-N(R^\beta)_2$; $-N^+(R^\beta)_3$; $-R^\alpha$-NH_2; $-R^\alpha$-NHR^β; $-R^\alpha$-$N(R^\beta)_2$; $-R^\alpha$-$N^+(R^\beta)_3$; -CHO; $-COR^\beta$; -COOH; $-COOR^\beta$; $-OCOR^\beta$; $-R^\alpha$-CHO; $-R^\alpha$-COR^β; $-R^\alpha$-COOH; $-R^\alpha$-$COOR^\beta$; $-R^\alpha$-$OCOR^\beta$; $-CONH_2$; $-CONHR^\beta$; $-CON(R^\beta)_2$; oxo (=O); o un puente alquileno C_1-C_4;

donde cada $-R^\alpha$- se selecciona independientemente de un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno, donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno contiene de 1 a 6 átomos en su estructura principal, donde uno o dos átomos de la estructura principal del grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente por uno o dos heteroátomos N, O o S, donde un único grupo $-CH_2$- de la estructura principal del grupo

alquileno, alquenileno o alquinileno puede reemplazarse opcionalmente por un grupo -$N^+(R^\beta)_2$-, y donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo y/o -R^β; y

donde cada -R^β se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6, o donde cualesquiera dos o tres -R^β acoplados al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo cíclico C_2-C_7, y donde cualquier -R^β puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, -O(alquilo C_1-C_4), -O(haloalquilo C_1-C_4), -O(cicloalquilo C_3-C_7), halo, -OH, -NH_2, -CN, -C≡CH u oxo (=O).

Aun de manera alternativa, R^1 puede sustituirse con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo; -CN; -N_3; -R^β; -OH; -OR^β; -SO_2R^β; -NH_2; -NHR^β; -$N(R^\beta)_2$; -$N(O)(R^\beta)_2$; -$N^+(R^\beta)_3$; -R^α-NH_2; -R^α-NHR^β; -R^α-$N(R^\beta)_2$; -R^α-$N(O)(R^\beta)_2$; -R^α-$N^+(R^\beta)_3$; -COR^β; -$COOR^\beta$; -$OCOR^\beta$; -R^α-COR^β; -R^α-$COOR^\beta$; -R^α-$OCOR^\beta$; -$CONH_2$; -$CONHR^\beta$; -$CON(R^\beta)_2$; u oxo (=O);

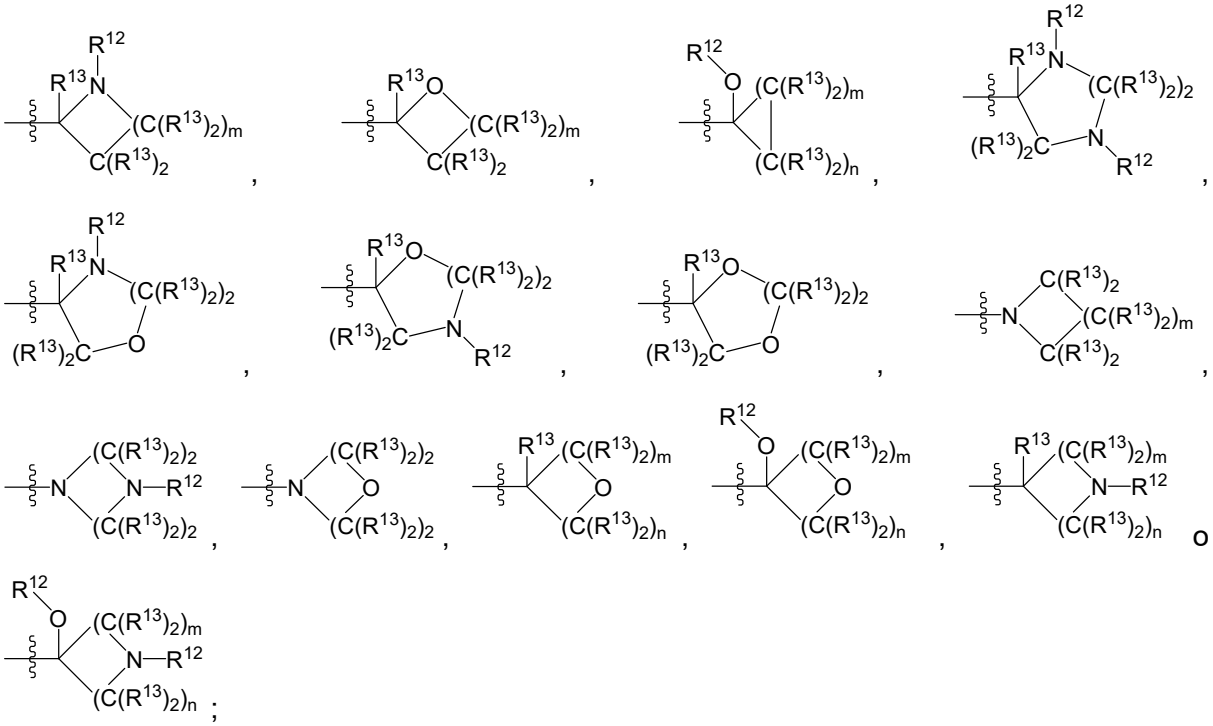
donde cada -R^α- se selecciona independientemente de un grupo alquileno C_1-C_6, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno pueden reemplazarse, opcionalmente, con uno o dos heteroátomos N, O o S, y donde el grupo alquileno puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos halo y/o -R^β; y

donde cada -R^β se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6, o donde cualesquiera dos o tres -R^β acoplados al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo cíclico C_2-C_7, y donde cualquier -R^β puede sustituirse opcionalmente con uno, dos o tres grupos alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, -O(alquilo C_1-C_4), -O(haloalquilo C_1-C_4), -O(cicloalquilo C_3-C_7), halo, -OH, -NH_2, -CN, -C≡CH u oxo (=O).

Típicamente, cuando R^1 está sustituido, R^1 se sustituye con uno o más grupos halo y/o uno, dos o tres sustituyentes que no son halo. Más típicamente, cuando R^1 está sustituido, R^1 se sustituye con uno o más grupos fluoro y/o uno o dos sustituyentes que no son halo.

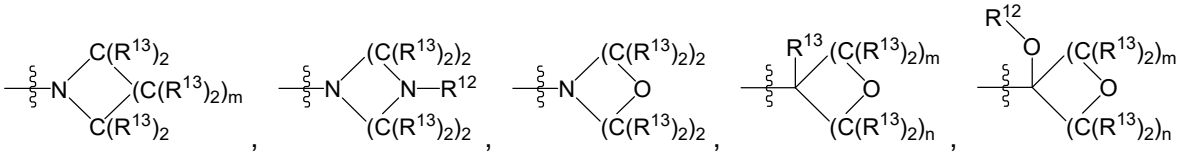
En una modalidad, R^1 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo, y/o con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_5, haloalquenilo C_2-C_5, cicloalquenilo C_5-C_6, halocicloalquenilo C_5-C_6, alquinilo C_2-C_5, haloalquinilo C_2-C_5, fenilo, halofenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros (opcionalmente sustituido en halo), -R^{11}-CN, -R^{11}-N_3, -R^{11}-NO_2, -R^{11}-$N(R^{12})_2$, -R^{11}-OR^{12}, -R^{11}-COR^{12}, -R^{11}-$COOR^{12}$, -R^{11}-$CON(R^{12})_2$, -R^{11}-

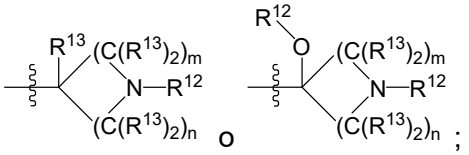
SO_2R^{12}, $-R^{11}-SO_2N(R^{12})_2$, oxo (=O),



donde R^{11} se selecciona independientemente de un enlace, alquileno C_1-C_4, haloalquileno C_1-C_4, cicloalquileno C_3-C_4 o halocicloalquileno C_3-C_4; cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_5 o halocicloalquilo C_3-C_5, o cualesquiera dos R^{12} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5; cada R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno o halo; m es 1, 2 o 3; y n es 1, 2 o 3. Típicamente, m + n ≤ 5.

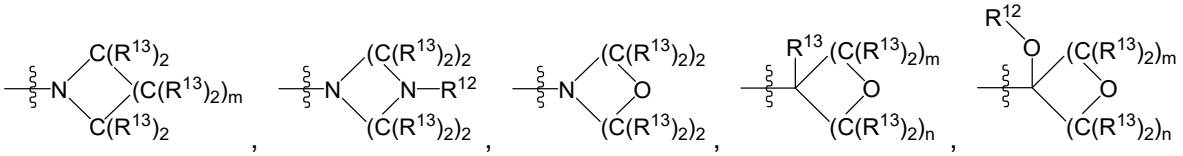
En otra modalidad, R^1 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo, y/o con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_5, haloalquenilo C_2-C_5, cicloalquenilo C_5-C_6, halocicloalquenilo C_5-C_6, alquinilo C_2-C_5, haloalquinilo C_2-C_5, fenilo, halofenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros (opcionalmente sustituido en halo), $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-N_3$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^{12})_2$, $-R^{11}-OR^{12}$, $-R^{11}-COR^{12}$, $-R^{11}-COOR^{12}$, $-R^{11}-CON(R^{12})_2$, $-R^{11}-SO_2R^{12}$, $-R^{11}-SO_2N(R^{12})_2$, oxo (=O),

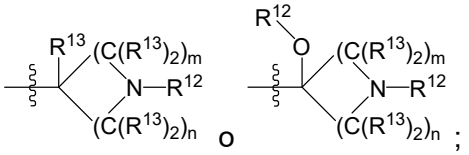




donde R^{11} se selecciona independientemente de un enlace, alquileno C_1-C_4, haloalquileno C_1-C_4, cicloalquileno C_3-C_4 o halocicloalquileno C_3-C_4; cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_5 o halocicloalquilo C_3-C_5, o cualesquiera dos R^{12} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5; cada R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno o halo; m es 1, 2 o 3; y n es 1, 2 o 3. Típicamente, m + n ≤ 5.

Típicamente, en esta modalidad, R^1 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo y/o con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, fenilo, halofenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros (sustituido opcionalmente en halo), -R^{11}-CN, -R^{11}-N(R^{12})$_2$, -R^{11}-OR^{12}, -R^{11}-COR^{12}, -R^{11}-COOR^{12}, -R^{11}-CON(R^{12})$_2$, oxo (=O),

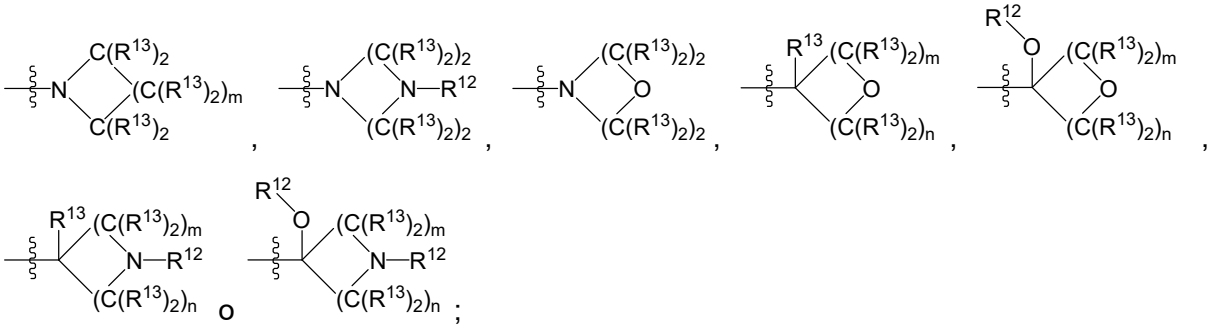




donde R^{11} se selecciona independientemente de un enlace, alquileno C_1-C_4 o haloalquileno C_1-C_4; cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_5 o halocicloalquilo C_3-C_5, o cualesquiera dos R^{12} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5; cada R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno o halo; m es 1 o 2; y n es 1 o 2.

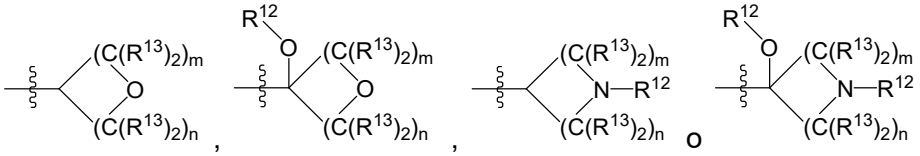
En otra modalidad, R^1 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo, y/o con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_5, haloalquenilo C_2-C_5, cicloalquenilo C_5-C_6, halocicloalquenilo C_5-C_6, alquinilo C_2-C_5, haloalquinilo C_2-C_5, fenilo, halofenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros (opcionalmente sustituido en halo), -R^{11}-CN,

-R^{11}-N_3, -R^{11}-NO_2, -R^{11}-$N(R^{12})_2$, -R^{11}-OR^{12}, -R^{11}-COR^{12}, -R^{11}-$COOR^{12}$, -R^{11}-$CON(R^{12})_2$, -R^{11}-SO_2R^{12}, oxo (=O),



donde R^{11} se selecciona independientemente de un enlace, alquileno C_1-C_4 o haloalquileno C_1-C_4; cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_5 o halocicloalquilo C_3-C_5, o cualesquiera dos R^{12} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5; cada R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno o halo; m es 1, 2 o 3; y n es 1, 2 o 3. Típicamente, m + n ≤ 5.

En aun otra modalidad, R^1 puede sustituirse opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_5, haloalquenilo C_2-C_5, alquinilo C_2-C_5, haloalquinilo C_2-C_5, -R^{11}-CN, -R^{11}-N_3, -R^{11}-NO_2, -R^{11}-$N(R^{12})_2$, -R^{11}-OR^{12}, -R^{11}-COR^{12}, -R^{11}-$COOR^{12}$, -R^{11}-$CON(R^{12})_2$, -R^{11}-SO_2R^{12}, oxo (=O),



donde R^{11} se selecciona independientemente de un enlace, alquileno C_1-C_3 o haloalquileno C_1-C_3; cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_5 o halocicloalquilo C_3-C_5, o cualesquiera dos R^{12} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5; cada R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno o halo; m es 1, 2 o 3; y n es 1, 2 o 3. Típicamente, m + n ≤ 4.

En las modalidades que anteceden, donde se indica que R^1 puede estar sustituido (opcionalmente), se entenderá que todo componente de R^1 que se indique que está sustituido (opcionalmente), tal como R^{10} o cualquier grupo hidrocarbilo, hidrocarbilo que contiene heteroátomos, cíclico, arilo, heteroarilo, cíclico no aromático, cíclico parcialmente

aromático, alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido (opcionalmente) de R^1 o R^{10}, puede sustituirse (opcionalmente) con estos sustituyentes.

En un aspecto de cualquiera de las modalidades que anteceden, R^1 contiene de 1 a 30 átomos que no son hidrógeno ni halógeno. Más normalmente, R^1 contiene de 1 a 25 átomos que no son hidrógeno ni halógeno. Más típicamente, R^1 contiene de 1 a 20 átomos o de 2 a 20 átomos que no son hidrógeno ni halógeno. Más típicamente, R^1 contiene de 1 a 17 átomos, de 2 a 17 átomos o de 4 a 17 átomos que no son hidrógeno ni halógeno. Aún más típicamente, R^1 contiene de 1 a 15 átomos, de 2 a 15 átomos o de 4 a 15 átomos que no son hidrógeno ni halógeno.

En un aspecto de cualquiera de las modalidades que anteceden, un átomo de carbono o nitrógeno de R^1 se une directamente a un átomo de azufre de J. Dicho de otra forma, R^1 se enlaza a J a través de un enlace carbono-azufre o nitrógeno-azufre. En una modalidad, un átomo de carbono de R^1 se une directamente a un átomo de azufre de J. En otra modalidad, un átomo de nitrógeno de R^1 se une directamente a un átomo de azufre de J.

En un aspecto de cualquiera de las modalidades que anteceden, R^1 contiene únicamente átomos que se seleccionan del grupo que consiste en átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y halógeno. Típicamente, R^1 contiene solo átomos que se seleccionan del grupo que consiste en átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y flúor.

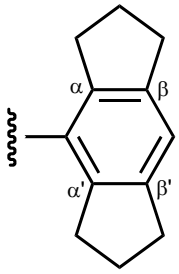
Tal como se indicó, R^2 es un grupo cíclico sustituido en la posición α, donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de forma adicional. Para evitar dudas, cabe destacar que es un átomo de anillo del grupo cíclico de R^2 que se une directamente al grupo G, y no un sustituyente.

En una modalidad del primer aspecto de la invención, R^2 es un grupo arilo o heteroarilo, donde el grupo arilo o heteroarilo se sustituye en la posición α y donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de forma adicional. Típicamente, R^2 es un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo fenilo o heteroarilo se sustituye en la posición α y donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Típicamente, R^2 es un grupo arilo o un heteroarilo, donde el grupo arilo o heteroarilo se sustituye en las posiciones α y α' y donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Típicamente, R^2 es un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo fenilo o heteroarilo se sustituye en las posiciones α y α' y donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Por

ejemplo, R^2 puede ser un grupo fenilo sustituido en las posiciones 2 y 6 o un grupo fenilo sustituido en las posiciones 2, 4 y 6.

En una modalidad, el grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros original de R^2 puede seleccionarse de fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo u oxadiazolilo. Típicamente, el grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros original de R^2 puede seleccionarse de fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo. Típicamente, el grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros original de R^2 puede seleccionarse de fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazolilo. Más típicamente, el grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros original de R^2 puede seleccionarse de fenilo o pirazolilo.

Tal como se utiliza en la presente, la nomenclatura α, β, α', β' hace referencia a la posición de los átomos de un grupo cíclico, tal como -R^2, con respecto al punto de acoplamiento del grupo cíclico al resto de la molécula. Por ejemplo, cuando -R^2 es un resto de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilo, las posiciones α, β, α' y β' son las siguientes:



Para evitar dudas, cuando se indica que un grupo cíclico, tal como un grupo arilo o heteroarilo, se sustituye en las posiciones α y/o α', debe entenderse que uno o más átomos de hidrógeno en las posiciones α y/o α', respectivamente, se reemplazan con uno o más sustituyentes, tales como cualquier sustituyente opcional definido anteriormente. A menos que se exprese lo contrario, el término "sustituido" no incluye el reemplazo de uno o más átomos de carbono anulares por uno o más heteroátomos anulares.

En otra modalidad, R^2 es un grupo cíclico sustituido en las posiciones α y α', donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Por ejemplo, R^2 puede ser un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico no aromático sustituido en las posiciones α y α'.

En cualquiera de las modalidades que anteceden, los sustituyentes típicos en las posiciones

α y/o α' del grupo cíclico original de R^2 comprenden un átomo de carbono. Por ejemplo, los sustituyentes típicos en las posiciones α y/o α' pueden seleccionarse independientemente de los grupos $-R^4$, $-OR^4$ y $-COR^4$, donde cada R^4 se selecciona independientemente de un grupo cíclico C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquilo C_1-C_6 y donde cada R^4 se sustituye opcionalmente de manera adicional con uno o más grupos halo. Más normalmente, los sustituyentes en las posiciones α y/o α' se seleccionan independientemente de grupos alquilo y cicloalquilo, tales como grupos alquilo C_3-C_6 ramificados y cicloalquilo C_3-C_6, por ejemplo, grupos isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo o t-butilo, donde los grupos alquilo y cicloalquilo se sustituyen opcionalmente de manera adicional por uno o más grupos fluoro y/o cloro.

En un aspecto de cualquiera de las modalidades que anteceden, al menos un sustituyente en las posiciones α y/o α' comprende un átomo de carbono. Normalmente, cada sustituyente en las posiciones α y/o α' comprende un átomo de carbono. Más típicamente, R^2 se sustituye en las posiciones α y α' y ambos sustituyentes en las posiciones α y α' comprenden un átomo de carbono.

En un aspecto adicional de cualquiera de las modalidades que anteceden, al menos un sustituyente en las posiciones α y/o α' comprende un átomo de carbono hibridado sp^2 o sp^3. Normalmente, cada sustituyente en las posiciones α y/o α' comprende un átomo de carbono hibridado sp^2 o sp^3. Más típicamente, R^2 se sustituye en las posiciones α y α' y ambos sustituyentes en las posiciones α y α' comprenden un átomo de carbono hibridado sp^2 o sp^3.

Típicamente, al menos un sustituyente en las posiciones α y/o α' comprende un átomo de carbono hibridado sp^3.

Otros sustituyentes típicos en las posiciones α y/o α' del grupo cíclico original de R^2 pueden incluir anillos de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclicos no aromáticos, arilo o heteroarilo que están unidos al grupo cíclico original en las posiciones α,β y/o α',β', respectivamente. Dichos grupos cíclicos fusionados se describen de forma más detallada más adelante.

En una modalidad, R^2 es un grupo arilo fusionado o heteroarilo fusionado, donde el grupo arilo o heteroarilo está fusionado a uno o más anillos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo, donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Típicamente, un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo se fusiona al grupo arilo o heteroarilo a través de las posiciones

α,β. Típicamente, el grupo arilo o heteroarilo también se sustituye en la posición α', por ejemplo, con un sustituyente que se selecciona de -R^4, -OR^4 y -COR^4, donde R^4 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6 y donde cada R^4 se sustituye opcionalmente de manera adicional con uno o más grupos halo. Típicamente, en dicha modalidad, R^2 es bicíclico o tricíclico.

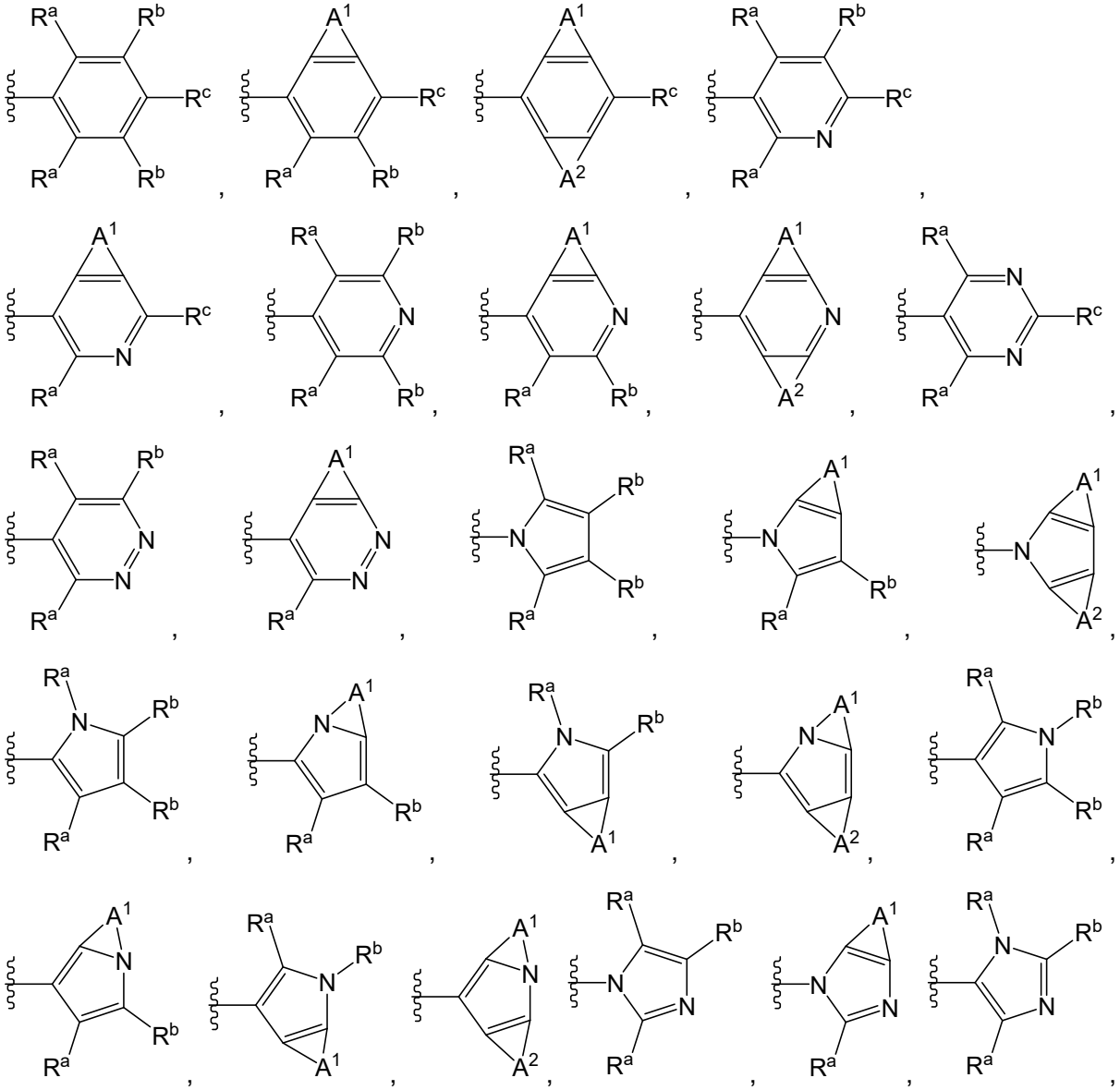
Más típicamente, R^2 es un grupo fenilo fusionado o un heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros, donde el grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está fusionado a uno o más anillos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo, donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Típicamente, un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo se fusiona al grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros a través de las posiciones α,β para formar una estructura anular fusionada de 4 a 6 miembros. Típicamente, el grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros también se sustituye en la posición α', por ejemplo, con un sustituyente que se selecciona de -R^4, -OR^4 y -COR^4, donde R^4 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6 y donde cada R^4 se sustituye opcionalmente de manera adicional con uno o más grupos halo. Típicamente, en dicha modalidad, R^2 es bicíclico o tricíclico.

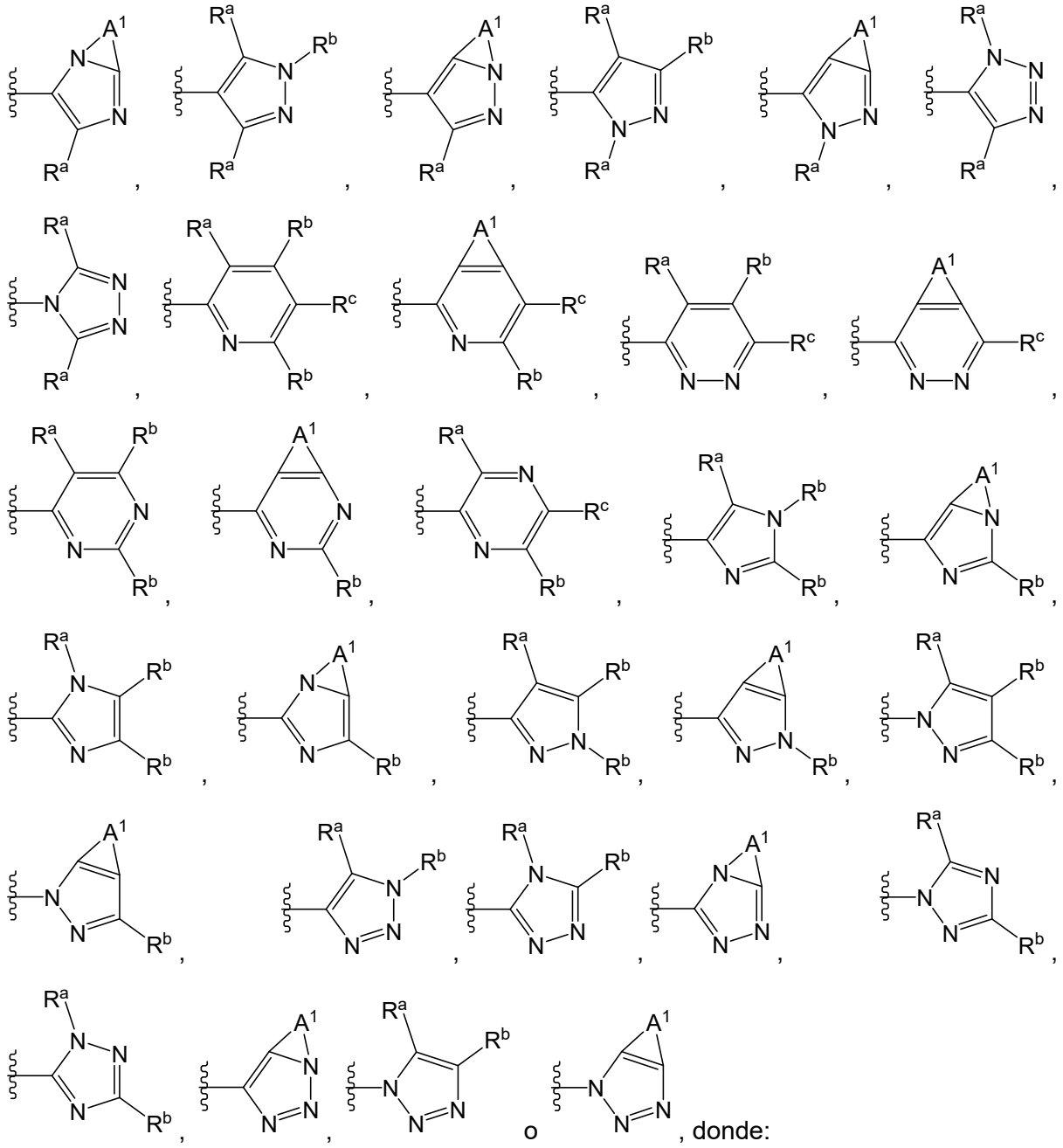
En otra modalidad, R^2 es un grupo arilo fusionado o un grupo heteroarilo fusionado, donde el grupo arilo o heteroarilo está fusionado con dos o más anillos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo seleccionados independientemente, donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Típicamente, cada uno de los dos o más anillos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo se encuentra fusionado en posición orto con el grupo arilo o heteroarilo, es decir, cada anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo fusionado solo tiene dos átomos y un enlace en común con el grupo arilo o heteroarilo. Típicamente, en dicha modalidad, R^2 es tricíclico.

En aun otra modalidad, R^2 es un grupo arilo fusionado o heteroarilo fusionado, donde un primer anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo se encuentra fusionado al grupo arilo o heteroarilo a través de las posiciones α,β y un segundo anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo se encuentra fusionado al grupo arilo o heteroarilo a través de las posiciones α',β', donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Típicamente, en dicha modalidad, R^2 es tricíclico.

Más típicamente, R^2 es un grupo fenilo fusionado o heteroarilo de 5 a 6 miembros fusionado, donde un primer anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo se fusiona al grupo fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros a través de las posiciones α,β para formar una estructura anular fusionada de 4 a 6 miembros, y un segundo anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo se fusiona al grupo fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros a través de las posiciones α',β' para formar una segunda estructura anular fusionada de 4 a 6 miembros, donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Típicamente, en dicha modalidad, R^2 es tricíclico.

En una modalidad, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:





Cada uno de A^1 y A^2 se selecciona independientemente de un grupo alquenileno o alquileno sustituido opcionalmente, donde uno o más átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquenileno o alquileno puede reemplazarse opcionalmente por uno o más heteroátomos N, O o S;

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, $-R^{aa}$, $-OR^{aa}$ o $-COR^{aa}$, siempre y cuando al menos un R^a sea $-R^{aa}$, $-OR^{aa}$ o $-COR^{aa}$;

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, $-NO_2$, -CN, $-R^{aa}$, $-OR^{aa}$ o $-COR^{aa}$;

siempre y cuando cualquiera de R^a o R^b que se encuentra unido directamente a un átomo de

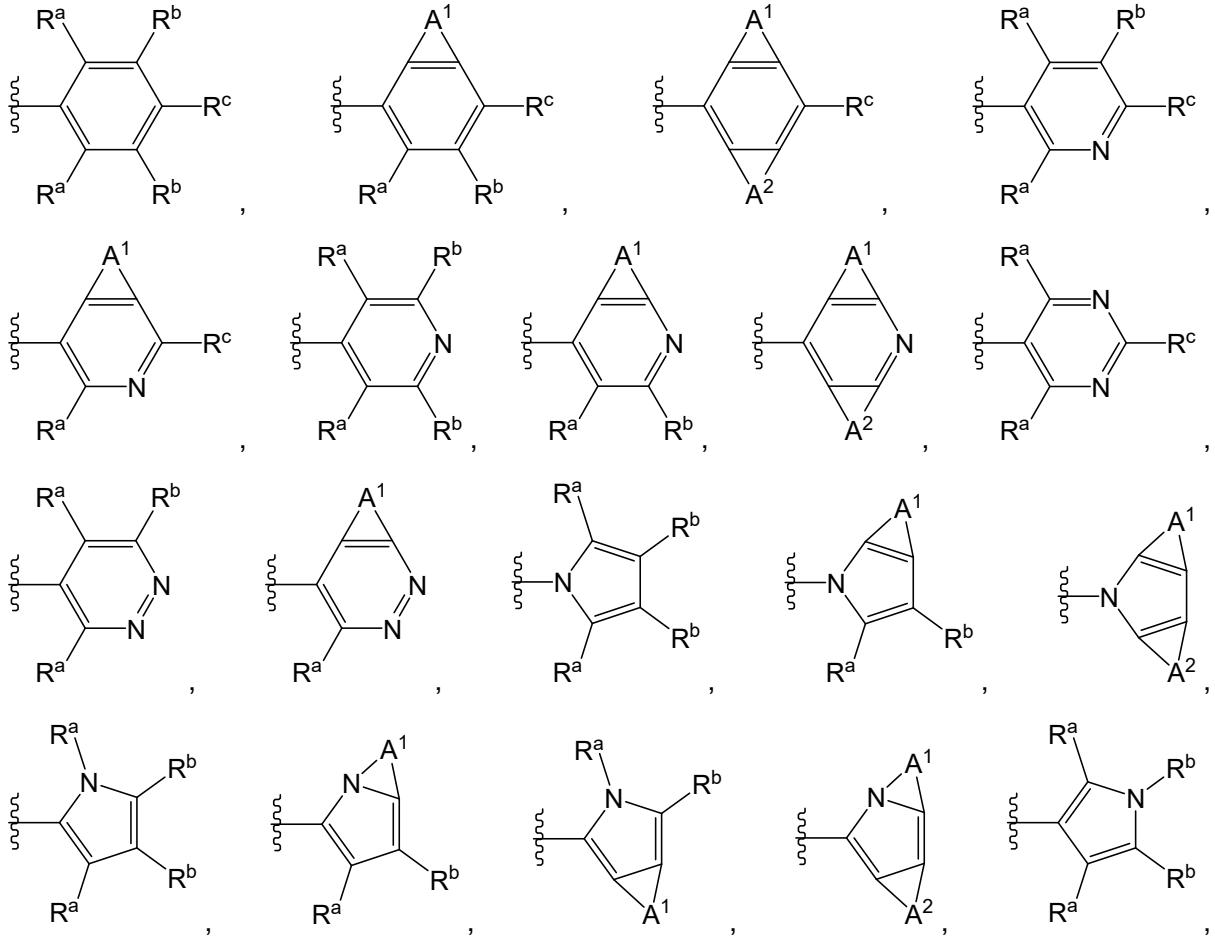
nitrógeno anular no sea halo, $-NO_2$, -CN ni $-OR^{aa}$;

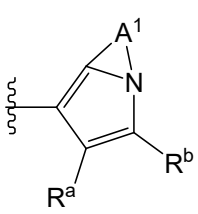
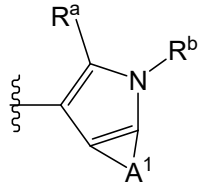
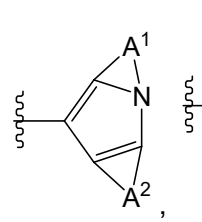
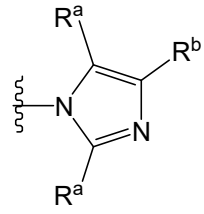
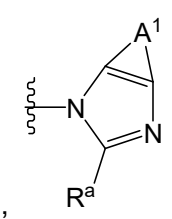
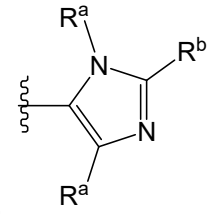
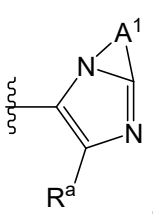
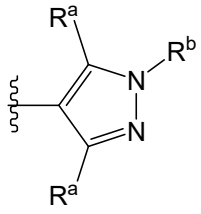
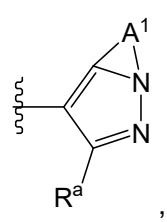
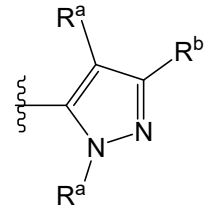
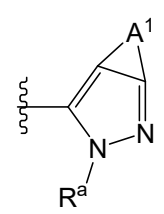
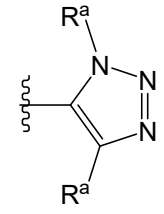
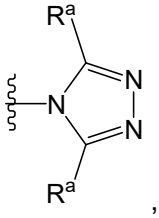
cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -OH, $-NO_2$, -CN, $-R^{cc}$, $-OR^{cc}$, $-COR^{cc}$, $-COOR^{cc}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{cc}$, $-CON(R^{cc})_2$, $-C(=NH)R^{cc}$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NHR^{cc}$, $-C(=NH)N(R^{cc})_2$, $-C(=NR^{cc})R^{cc}$, $-C(=NR^{cc})NHR^{cc}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-C(=NOH)R^{cc}$ o $-C(=NOR^{cc})R^{cc}$;

cada R^{aa} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico de 3 a 7 miembros, donde cada R^{aa} está sustituido opcionalmente; y

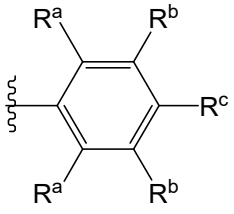
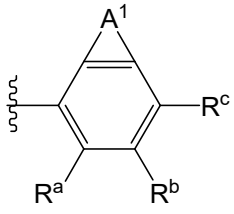
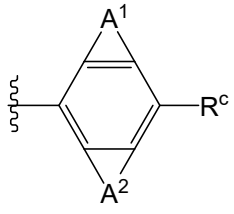
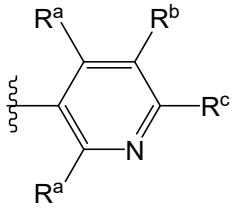
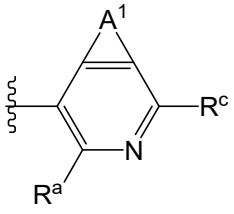
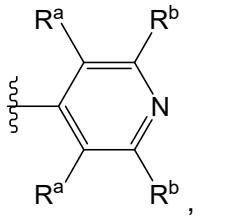
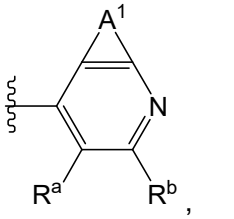
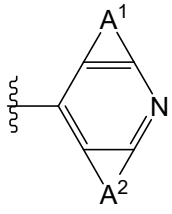
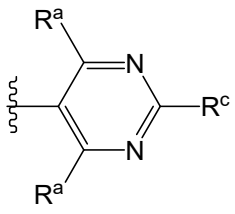
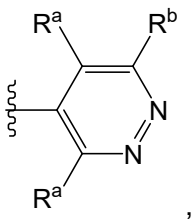
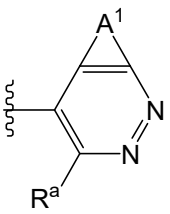
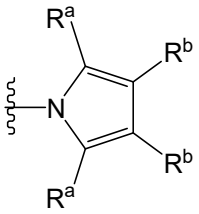
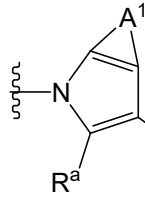
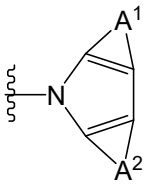
cada R^{cc} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico de 3 a 7 miembros, o cualesquiera dos R^{cc}, unidos al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico de 3 a 7 miembros, donde cada R^{cc} se sustituye opcionalmente.

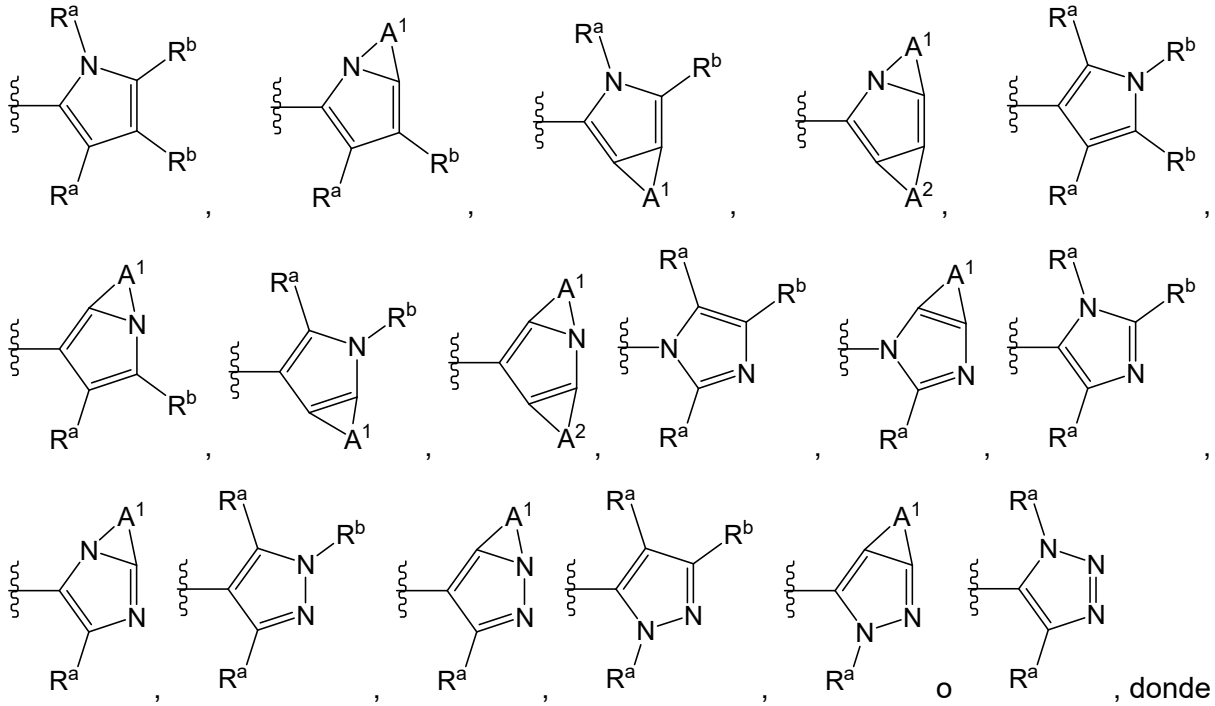
Típicamente, en la modalidad que antecede, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:















o

, donde cada R^a se selecciona independientemente de $-R^{aa}$, $-OR^{aa}$ o $-COR^{aa}$, y R^{aa}, R^b, R^c, A^1 y A^2 son tal como se definió anteriormente.

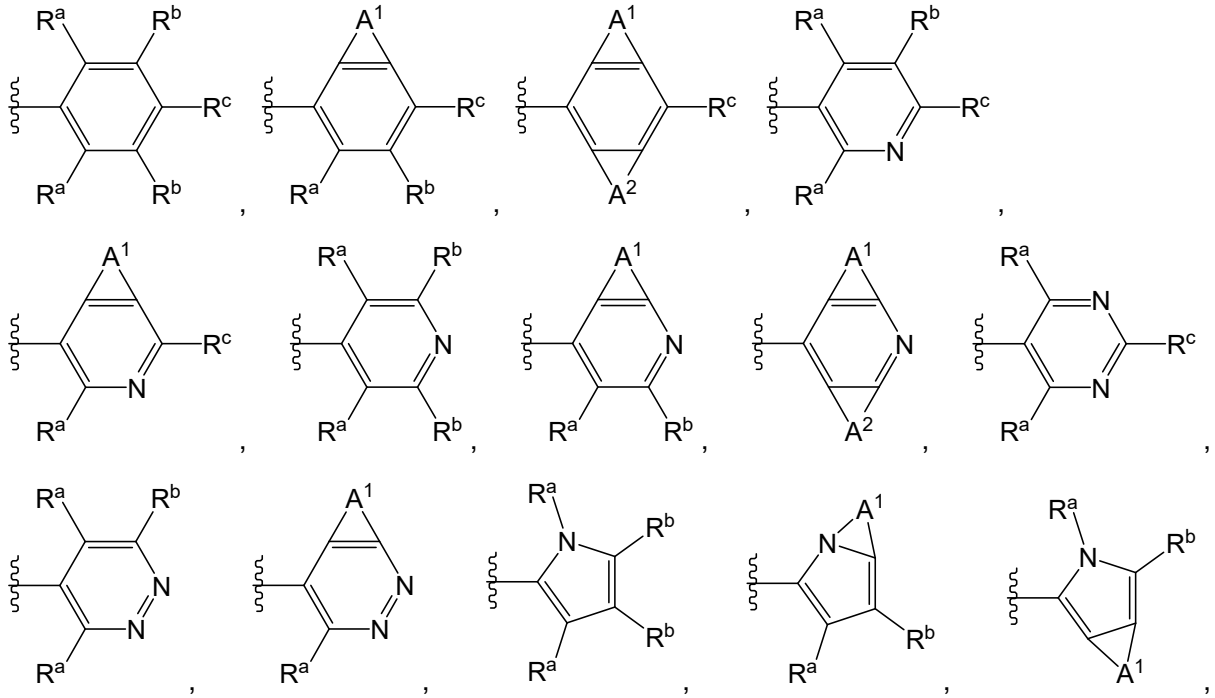
Más típicamente, en la modalidad que antecede, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:

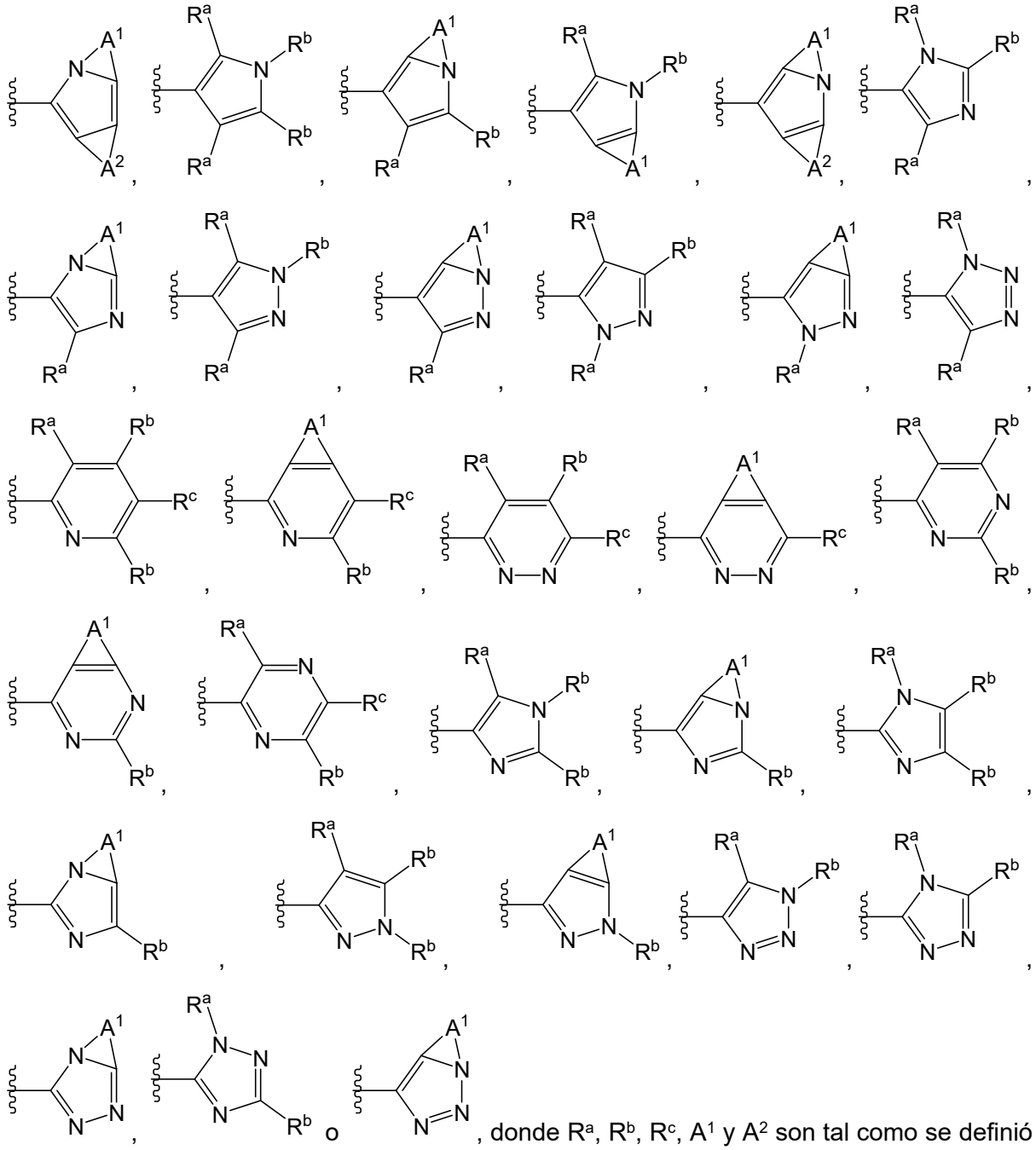

















cada R^a se selecciona independientemente de $-R^{aa}$, $-OR^{aa}$ o $-COR^{aa}$, y R^{aa}, R^b, R^c, A^1 y A^2 son tal como se definió anteriormente.

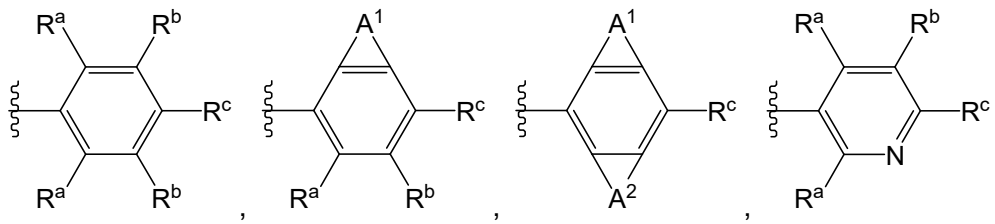
Típicamente, R^2 no se conecta a G a través de un enlace oxígeno-nitrógeno o nitrógeno-nitrógeno. Por ejemplo, cuando G es -O- o $-NR^{gg}$-, $-R^2$ puede tener una fórmula que se selecciona de:

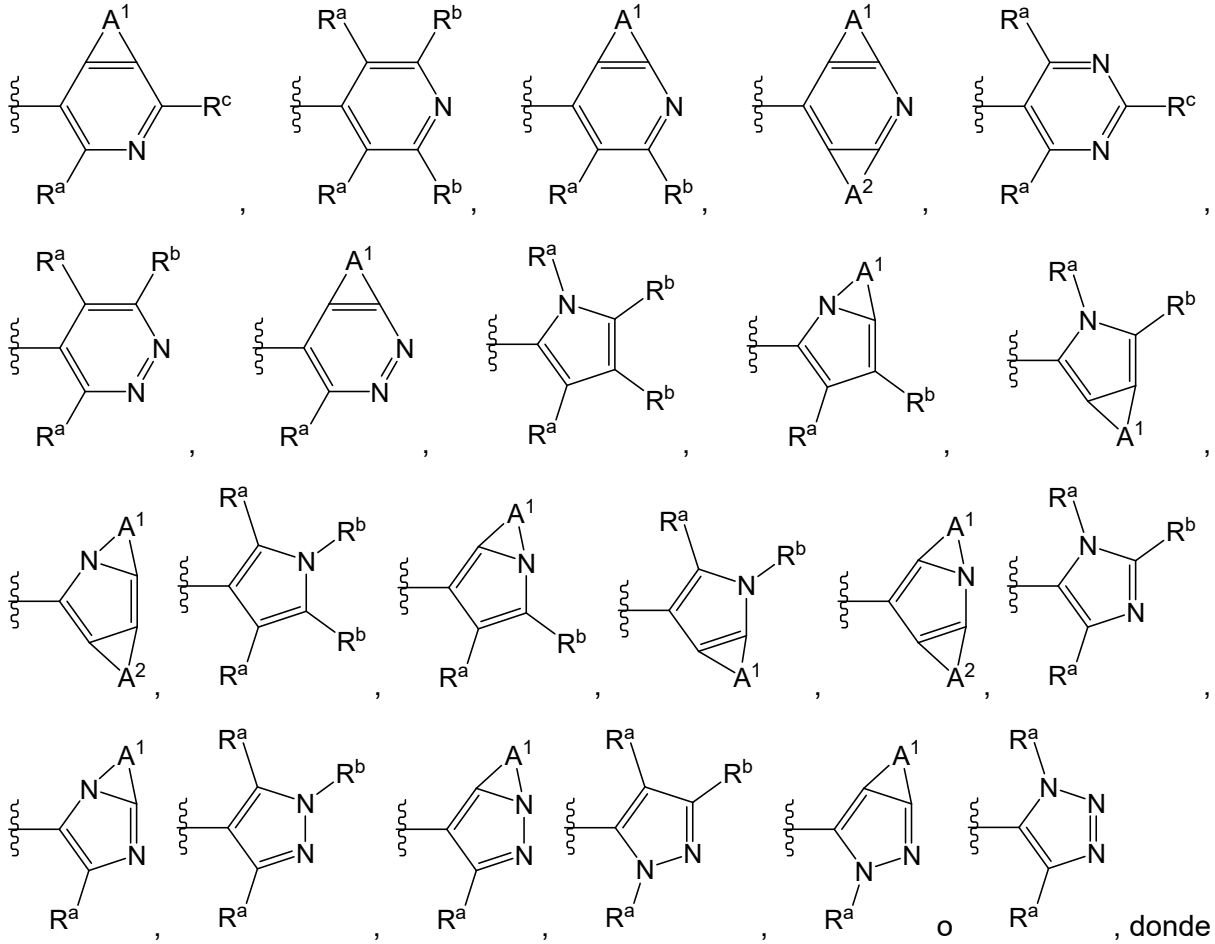




anteriormente.

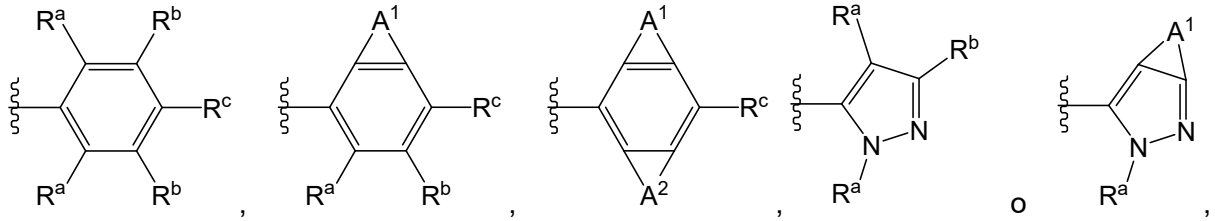
Más típicamente, cuando G es -O- o -NR^{gg}-, -R^2 tiene una fórmula que se selecciona de:





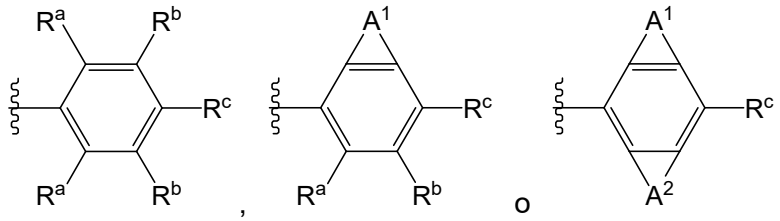
cada R^a se selecciona independientemente de $-R^{aa}$, $-OR^{aa}$ o $-COR^{aa}$, y R^{aa}, R^b, R^c, A^1 y A^2 son tal como se definió anteriormente.

Más típicamente, en cualquier modalidad, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:



donde R^a, R^b, R^c, A^1 y A^2 son tal como se definió anteriormente.

Aún más típicamente, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:



, donde cada R^a se selecciona

independientemente de -R^{aa}, -OR^{aa} o -COR^{aa}, y R^{aa}, R^b, R^c, A^1 y A^2 son tal como se definió anteriormente.

Típicamente, en cualquiera de las modalidades que anteceden, cualquier anillo que contiene A^1 o A^2 es un anillo de 5 o 6 miembros. Típicamente, cada uno de A^1 y A^2 se selecciona independientemente de un grupo alquileno de cadena lineal sustituido opcionalmente o un grupo alquenileno de cadena lineal sustituido opcionalmente, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno o alquenileno puede reemplazarse opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno. Más típicamente, cada uno de A^1 y A^2 se selecciona independientemente de un grupo alquileno de cadena lineal sustituido opcionalmente, donde un átomo de carbono de la estructura principal del grupo alquileno puede reemplazarse opcionalmente por un átomo de oxígeno. Típicamente, ningún heteroátomo de A^1 o A^2 se encuentra directamente unido a otro heteroátomo anular. Típicamente, A^1 y A^2 no se sustituyen o se sustituyen con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -OH, -CN, -NO_2, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O(alquilo C_1-C_4) u -O(haloalquilo C_1-C_4). Más típicamente, A^1 y A^2 no se sustituyen o se sustituyen con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Cuando R^2 contiene ambos grupos A^1 y A^2, A^1 y A^2 pueden ser iguales o distintos. Típicamente, A^1 y A^2 son iguales.

Cuando R^{aa} es un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, típicamente el grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 se sustituye con uno o más (por ejemplo, uno o dos) sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -OH, -CN, -NO_2, -O(alquilo C_1-C_4) u -O(haloalquilo C_1-C_4).

Cuando R^{aa} es un grupo cíclico de 3 a 7 miembros sustituido, típicamente el grupo cíclico de 3 a 7 miembros se sustituye con uno o más (por ejemplo, uno o dos) sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo -OH, -NH_2, -CN, -NO_2, -B^1, -CH_2B^1, -OB^1, -OCH_2B^1, -NHB^1, -$N(B^1)_2$, -$CONH_2$, -$CONHB^1$, -$CON(B^1)_2$, -$NHCOB^1$, -NB^1COB^1 o -B^{11}-;
donde cada B^1 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_5-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, o dos B^1, junto con el átomo de nitrógeno al cual se acoplan, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, donde cualquier B^1 puede sustituirse opcionalmente en halo y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, -NH_2, -B^{12}, -OB^{12}, -NHB^{12} o -

$N(B^{12})_2$;

donde cada B^{11} se selecciona independientemente de un grupo alquileno C_1-C_8 o alquenileno C_2-C_8, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno o alquenileno pueden reemplazarse opcionalmente con uno o dos heteroátomos N y/u O, y donde el grupo alquileno o alquenileno puede sustituirse opcionalmente en halo, y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, -NH_2, -B^{12}, -OB^{12}, -NHB^{12} o -$N(B^{12})_2$; y

donde cada B^{12} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3. Típicamente, cualquier grupo divalente -B^{11}- forma un anillo fusionado de 4 a 6 miembros.

Típicamente, en esta modalidad, cada B^1 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, o dos B^1, junto con el átomo de nitrógeno al cual se acoplan, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, donde cualquier B^1 puede sustituirse opcionalmente en halo y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, -NH_2, -B^{12}, -OB^{12}, -NHB^{12} o -$N(B^{12})_2$, y donde B^{12} es tal como se definió anteriormente.

En una modalidad, cada R^{aa} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4 o cíclico de 3 a 6 miembros, donde cada grupo alquilo C_1-C_4 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes halo y/o uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, -CN, -O(alquilo C_1-C_4) u -O(haloalquilo C_1-C_4), y donde cada grupo cíclico de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes halo y/o uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -OH, -CN, -B^1, -CH_2B^1, -OB^1 u -OCH_2B^1;

donde cada B^1 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, y donde cualquier B^1 puede sustituirse opcionalmente en halo y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, -B^{12} u -OB^{12}; y

cada B^{12} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

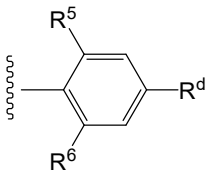
En una modalidad, cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o -R^{aa}, siempre y cuando al menos un R^a sea -R^{aa}. Típicamente, cada R^a es -R^{aa}. En una

modalidad, cada R^a se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6 (en particular alquilo C_3-C_6 ramificado) o cicloalquilo C_3-C_6, donde cada R^a se sustituye opcionalmente de manera adicional con uno o más grupos halo. Más típicamente, cada R^a se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4. Cuando un grupo R^a se encuentra presente en ambas posiciones α y α', cada R^a puede ser igual o distinto. Típicamente, cada R^a es igual.

En una modalidad, cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, metilo o fluorometilo. Típicamente, cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno o halo. Más típicamente, cada R^b es hidrógeno.

En una modalidad, R^c se selecciona de hidrógeno, halo, -OH, $-NO_2$, -CN, $-R^{cc}$, $-R^{cx}$, $-OR^{cc}$, $-COR^{cc}$, $-COOR^{cc}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{cc}$, $-CON(R^{cc})_2$, $-C(=NH)R^{cc}$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NHR^{cc}$, $-C(=NH)N(R^{cc})_2$, $-C(=NR^{cc})R^{cc}$, $-C(=NR^{cc})NHR^{cc}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-C(=NOH)R^{cc}$ o $-C(=NOR^{cc})R^{cc}$, donde cada $-R^{cc}$ se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{cc} unidos al mismo átomo, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, pueden formar un grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros, donde el grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo, y donde $-R^{cx}$ se selecciona de un grupo cíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo cíclico de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente en halo. Típicamente, R^c se selecciona de hidrógeno, halo, -CN, $-R^{cc}$, $-R^{cx}$, $-OR^{cc}$, $-COR^{cc}$, $-C(=NOH)R^{cc}$ o $-C(=NOR^{cc})R^{cc}$, donde cada $-R^{cc}$ se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, ciclopropilo o fluorociclopropilo, y donde $-R^{cx}$ se selecciona de un grupo fenilo, halofenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo. Más típicamente, R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, -CN o halo.

En una modalidad, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:

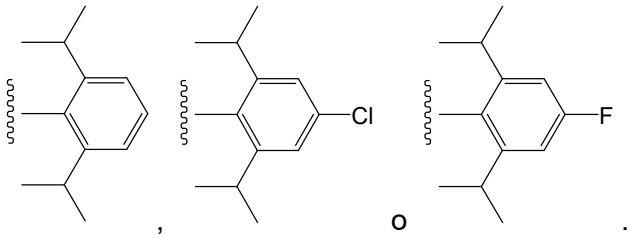


,

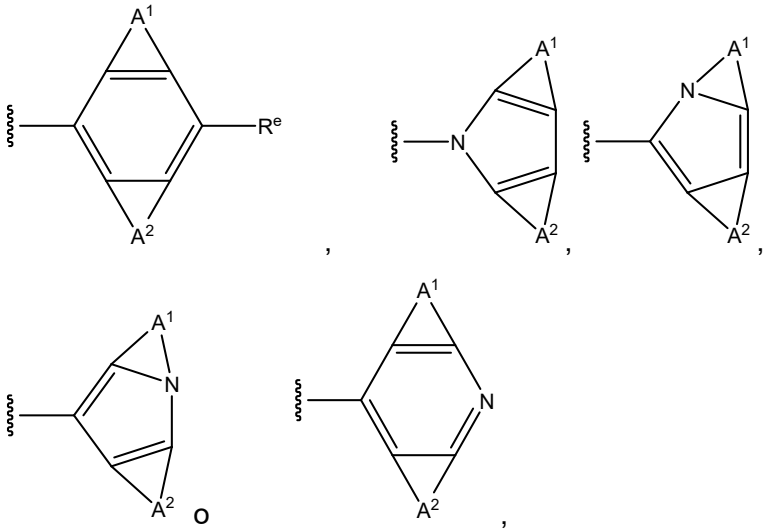
donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 y halocicloalquilo C_3-C_4, y R^d es hidrógeno, halo, -OH, $-NO_2$, -CN, $-R^{dd}$, $-R^{dx}$, $-OR^{dd}$, $-COR^{dd}$, $-COOR^{dd}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{dd}$, $-CON(R^{dd})_2$, $-C(=NH)R^{dd}$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NHR^{dd}$, $-C(=NH)N(R^{dd})_2$, $-C(=NR^{dd})R^{dd}$, $-C(=NR^{dd})NHR^{dd}$, $-C(=NR^{dd})N(R^{dd})_2$, -

$C(=NOH)R^{dd}$ o $-C(=NOR^{dd})R^{dd}$, donde cada $-R^{dd}$ se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 y halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{dd} unidos al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo al que se unen, pueden formar un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, donde el grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo, y donde $-R^{dx}$ se selecciona de un grupo cíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo cíclico de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente en halo. Típicamente, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4, y R^d es hidrógeno, halo, -CN, $-R^{dd}$, $-R^{dx}$, $-OR^{dd}$, $-COR^{dd}$, $-C(=NOH)R^{dd}$ o $-C(=NOR^{dd})R^{dd}$, donde cada $-R^{dd}$ se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, ciclopropilo o fluorociclopropilo, y donde $-R^{dx}$ se selecciona de un grupo fenilo, halofenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo. Más típicamente, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4 y R^d es hidrógeno o un grupo halo.

Típicamente, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:



En una modalidad, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:



donde cada uno de A^1 y A^2 se selecciona independientemente de un grupo alquenileno o alquileno sustituido opcionalmente, donde uno o más átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquenileno o alquileno puede reemplazarse de opcionalmente por uno o

más heteroátomos N, O o S, y donde R^e es hidrógeno o cualquier sustituyente opcional. R^e y cualquier sustituyente opcional unido a A^1 o A^2, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo fusionado adicionalmente, que puede en sí sustituirse opcionalmente. De manera similar, cualquier sustituyente opcional unido a A^1 y cualquier sustituyente opcional unido a A^2, junto con los átomos a los que se encuentran unidos, también pueden formar un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo fusionado adicionalmente, el cual en sí puede sustituirse opcionalmente.

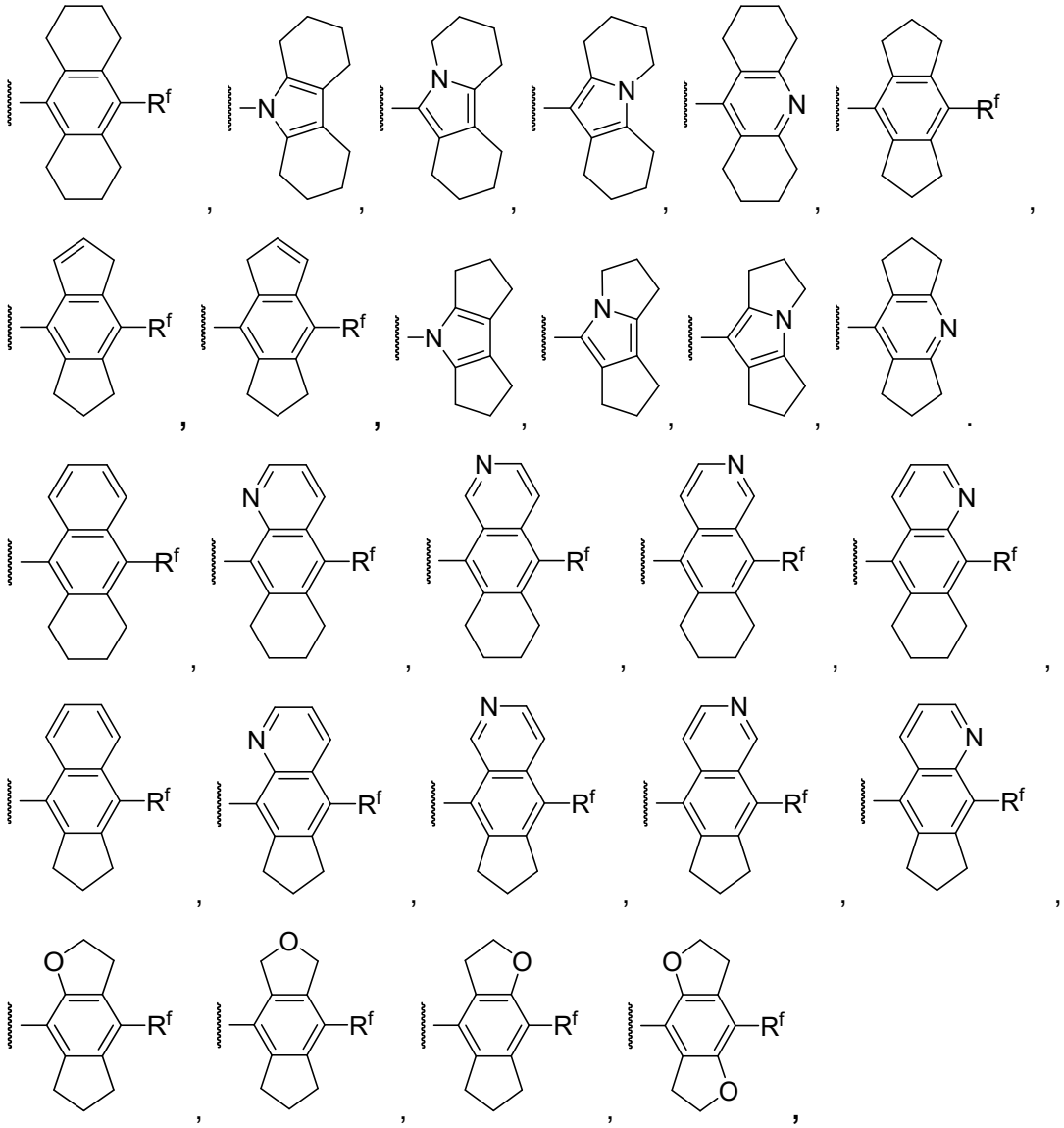
En una modalidad, R^e es hidrógeno, halo, -OH, $-NO_2$, -CN, $-R^{ee}$, $-R^{ex}$, $-OR^{ee}$, $-COR^{ee}$, $-COOR^{ee}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{ee}$, $-CON(R^{ee})_2$, $-C(=NH)R^{ee}$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NHR^{ee}$, $-C(=NH)N(R^{ee})_2$, $-C(=NR^{ee})R^{ee}$, $-C(=NR^{ee})NHR^{ee}$, $-C(=NR^{ee})N(R^{ee})_2$, $-C(=NOH)R^{ee}$ o $-C(=NOR^{ee})R^{ee}$, donde cada $-R^{ee}$ se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 y halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{ee} unidos al mismo átomo, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, pueden formar un grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros, donde el grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo, y donde $-R^{ex}$ se selecciona de un grupo cíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo cíclico de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente en halo. Típicamente, R^e es hidrógeno, halo, -CN, $-R^{ee}$, $-R^{ex}$, $-OR^{ee}$, $-COR^{ee}$, $-C(=NOH)R^{ee}$ o $-C(=NOR^{ee})R^{ee}$, donde cada $-R^{ee}$ se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, ciclopropilo o fluorociclopropilo, y donde $-R^{ex}$ se selecciona de un grupo fenilo, halofenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo.

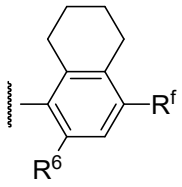
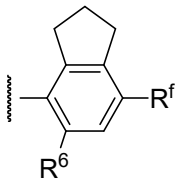
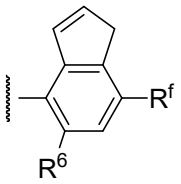
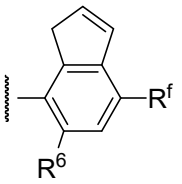
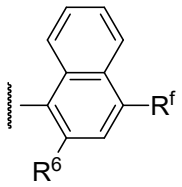
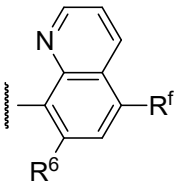
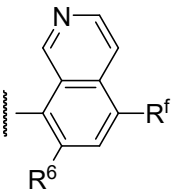
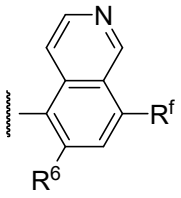
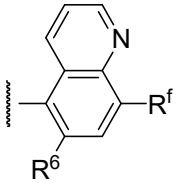
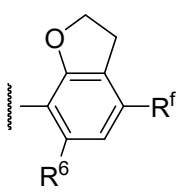
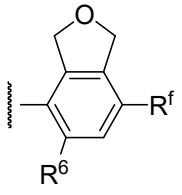
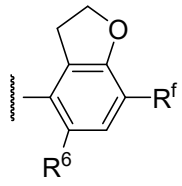
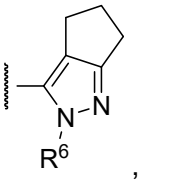
En otra modalidad, R^e es hidrógeno o un grupo halo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-R^{ee}$ u $-OR^{ee}$, donde R^{ee} es un grupo alquilo C_1-C_4 que puede sustituirse opcionalmente en halo. Más típicamente, R^e es hidrógeno o halo.

Típicamente, cualquier anillo que contiene A^1 o A^2 es un anillo de 5 o 6 miembros. Típicamente, cada uno de A^1 y A^2 se selecciona independientemente de un grupo alquileno de cadena lineal sustituido opcionalmente o un grupo alquenileno de cadena lineal sustituido opcionalmente, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno o alquenileno puede reemplazarse opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno. Más típicamente, cada uno de A^1 y A^2 se selecciona independientemente de un grupo alquileno de cadena lineal sustituido opcionalmente, donde un átomo de carbono de la estructura principal del grupo alquileno

puede reemplazarse opcionalmente por un átomo de oxígeno. Típicamente, ningún heteroátomo de A^1 o A^2 se encuentra directamente unido a otro heteroátomo anular. Típicamente, A^1 y A^2 no se sustituyen o se sustituyen con uno o más grupos halo, hidroxilo, -CN, $-NO_2$, $-B^3$ u $-OB^3$, donde B^3 es un grupo alquilo C_1-C_4 que puede sustituirse opcionalmente en halo. Más típicamente, A^1 y A^2 no se sustituyen o se sustituyen con uno o más grupos fluoro y/o cloro. Cuando R^2 contiene ambos grupos A^1 y A^2, A^1 y A^2 pueden ser iguales o distintos. Típicamente, A^1 y A^2 son iguales.

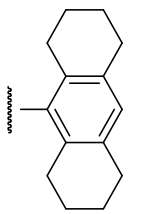
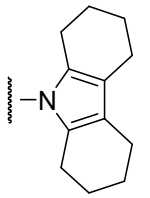
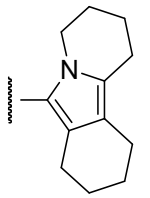
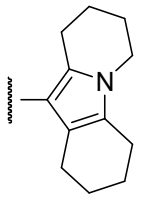
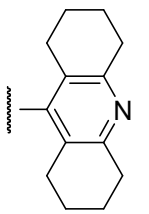
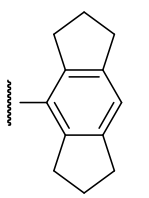
En una modalidad adicional, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:

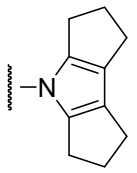
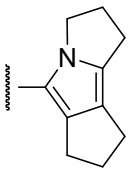
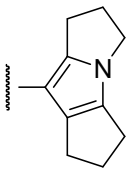
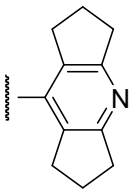


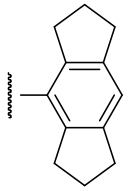
donde R^6 es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, y R^f es hidrógeno, halo, -OH, -NO_2, -CN, -R^{ff}, -R^{fx}, -OR^{ff}, -COR^{ff}, -$COOR^{ff}$, -$CONH_2$, -$CONHR^{ff}$, -$CON(R^{ff})_2$, -$C(=NH)R^{ff}$, -$C(=NH)NH_2$, -$C(=NH)NHR^{ff}$, -$C(=NH)N(R^{ff})_2$, -$C(=NR^{ff})R^{ff}$, -$C(=NR^{ff})NHR^{ff}$, -$C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, -C(=NOH)R^{ff} o -$C(=NOR^{ff})R^{ff}$, donde cada -R^{ff} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 y halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{ff} unidos al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo al que se unen, pueden formar un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, donde el grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo, y donde -R^{fx} se selecciona de un grupo cíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo cíclico de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente en halo. Típicamente, R^6 es alquilo C_1-C_4, y R^f es hidrógeno, halo, -CN, -R^{ff}, -R^{fx}, -OR^{ff}, -COR^{ff}, -C(=NOH)R^{ff} o -$C(=NOR^{ff})R^{ff}$, donde cada -R^{ff} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, ciclopropilo o fluorociclopropilo, y donde -R^{fx} se selecciona de un grupo fenilo, halofenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo. Más típicamente, R^6 es alquilo C_1-C_4 y R^f es hidrógeno o halo.

Típicamente, -R^2 tiene la fórmula:


, 
, 
o 
.

Típicamente, -R^2 tiene la fórmula:


.

Aun otros sustituyentes típicos en la posición α del grupo cíclico original de R^2 pueden incluir grupos heterocíclicos monovalentes y grupos aromáticos monovalentes, donde un átomo anular del grupo heterocíclico o aromático está unido directamente mediante un enlace simple al átomo anular α del grupo cíclico original, donde el grupo heterocíclico o aromático puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo cíclico original puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Dichos grupos R^2 se describen de manera más detallada más adelante.

En una modalidad, el grupo cíclico original sustituido en α de R^2 es un grupo cíclico de 5 a 6 miembros, donde el grupo cíclico puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. En una modalidad, el grupo cíclico original sustituido en α de R^2 es un grupo arilo o un heteroarilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente de manera adicional. En una modalidad, el grupo cíclico original sustituido en α de R^2 es un grupo fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente de manera adicional. En una modalidad, el grupo cíclico original sustituido en α de R^2 es un grupo fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo o oxadiazolilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente de manera adicional. En una modalidad, el grupo cíclico original sustituido en α de R^2 es un grupo fenilo o pirazolilo, los cuales pueden sustituirse opcionalmente de manera adicional. En una modalidad adicional, el grupo cíclico original sustituido en α de R^2 es un grupo fenilo, que puede sustituirse opcionalmente de manera adicional.

En una modalidad, el grupo cíclico original sustituido en α de R^2 se sustituye en las posiciones α y α', y puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Por ejemplo, el

grupo cíclico original sustituido en α de R^2 puede ser un grupo fenilo sustituido en las posiciones 2 y 6 o un grupo fenilo sustituido en las posiciones 2, 4 y 6.

En una modalidad, R^2 es un grupo cíclico original sustituido en la posición α con un grupo heterocíclico monovalente o un grupo aromático monovalente, donde el grupo heterocíclico o aromático puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo cíclico original puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. En una modalidad, el grupo heterocíclico o aromático monovalente en la posición α es un fenilo o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, donde todos pueden sustituirse opcionalmente. En una modalidad, el grupo heterocíclico o aromático monovalente en la posición α es un grupo fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, azetinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,3-oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, 1,4-dioxanilo, tianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, donde todos pueden sustituirse opcionalmente. En una modalidad, el grupo heterocíclico o aromático monovalente en la posición α es un grupo fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, azetinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,3-oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, donde todos pueden sustituirse opcionalmente. En una modalidad, el grupo heterocíclico o aromático monovalente en la posición α es un grupo fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente. En una modalidad, el grupo heterocíclico o aromático monovalente en la posición α es un grupo fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tetrahidropiranilo o 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente. En una modalidad, el grupo heterocíclico o aromático monovalente en la posición α es un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tetrahidropiranilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente. En una modalidad, el grupo heterocíclico o aromático monovalente en la posición α es un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente. En una modalidad, el grupo heterocíclico o aromático monovalente en la posición α es un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo no sustituido. En una modalidad, el grupo heterocíclico monovalente en la posición α es un

grupo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, donde todos pueden sustituirse opcionalmente. En una modalidad, el grupo heterocíclico monovalente en la posición α es un grupo piridin-3-ilo no sustituido o un grupo piridin-4-ilo sustituido opcionalmente.

Para cualquiera de estos grupos heterocíclicos o aromáticos monovalentes en la posición α mencionados en el párrafo inmediatamente anterior, el grupo heterocíclico o aromático monovalente puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^4$, $-CH_2B^4$, $-OB^4$, $-OCH_2B^4$, $-NHB^4$, $-N(B^4)_2$, $-CONH_2$, $-CONHB^4$, $-CON(B^4)_2$, $-NHCOB^4$, $-NB^4COB^4$ o $-B^{44}$-;

donde cada B^4 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, o dos B^4, junto con el átomo de nitrógeno al cual se acoplan, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, donde cualquier B^4 puede sustituirse opcionalmente en halo y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-NH_2$, $-B^{45}$, $-OB^{45}$, $-NHB^{45}$ o $-N(B^{45})_2$;

donde cada B^{44} se selecciona independientemente de un grupo alquileno C_1-C_8 o alquenileno C_2-C_8, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno o alquenileno pueden reemplazarse opcionalmente con uno o dos heteroátomos N y/u O, y donde el grupo alquileno o alquenileno puede sustituirse opcionalmente en halo, y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-NH_2$, $-B^{45}$, $-OB^{45}$, $-NHB^{45}$ o $-N(B^{45})_2$; y

donde cada B^{45} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

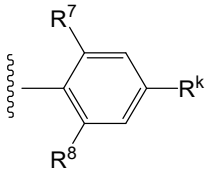
Típicamente, cualquier grupo divalente $-B^{44}$- forma un anillo fusionado de 4 a 6 miembros.

En una modalidad, el grupo aromático o heterocíclico monovalente en la posición α es un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^4$, $-OB^4$, $-NHB^4$ o $-N(B^4)_2$, donde cada B^4 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4, todos los cuales pueden sustituirse en halo de manera opcional. En una modalidad, el grupo heterocíclico monovalente en la posición α es un grupo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^4$, $-OB^4$, $-NHB^4$ o $-N(B^4)_2$,

donde cada B^4 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4, todos los cuales pueden sustituirse en halo de manera opcional. En una modalidad, el grupo heterocíclico monovalente en la posición α es un grupo piridin-3-ilo o piridin-4-ilo no sustituido, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^4$, $-OB^4$, $-NHB^4$ o $-N(B^4)_2$, donde cada B^4 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4, todos los cuales pueden sustituirse en halo de manera opcional.

En una modalidad, R^2 es un grupo cíclico original sustituido en la posición α con un grupo heterocíclico monovalente o un grupo aromático monovalente, donde el grupo heterocíclico o aromático puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo cíclico original puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. En una modalidad, dichos sustituyentes adicionales se encuentran en la posición α' del grupo cíclico original sustituido en α de R^2. Estos sustituyentes adicionales pueden seleccionarse independientemente de grupos halo, $-R^\delta$, $-OR^\delta$ o $-COR^\delta$, donde cada R^δ se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6, y donde cada R^δ se sustituye opcionalmente de manera adicional con uno o más grupos halo. Típicamente, dichos sustituyentes adicionales en el grupo cíclico original sustituido en α de R^2 se seleccionan independientemente de los grupos halo, alquilo C_1-C_6 (en particular alquilo C_3-C_6 ramificado) o grupos cicloalquilo C_3-C_6, por ejemplo, grupos fluoro, cloro, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo o t-butilo, donde los grupos alquilo y cicloalquilo se sustituyen opcionalmente de manera adicional con uno o más grupos fluoro y/o cloro.

En una modalidad, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:



,

donde R^7 es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 o halocicloalquilo C_3-C_6, y R^8 es un grupo aromático o heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente, y R^k es hidrógeno, halo, -OH, $-NO_2$, -CN, $-R^{kk}$, $-R^{kx}$, $-OR^{kk}$, $-COR^{kk}$, $-COOR^{kk}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{kk}$, $-CON(R^{kk})_2$, $-C(=NH)R^{kk}$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NHR^{kk}$, $-C(=NH)N(R^{kk})_2$, $-C(=NR^{kk})R^{kk}$, $-C(=NR^{kk})NHR^{kk}$, $-C(=NR^{kk})N(R^{kk})_2$, $-C(=NOH)R^{kk}$ o $-C(=NOR^{kk})R^{kk}$, donde cada $-R^{kk}$ se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 y halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{kk} unidos al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo al que se unen, pueden formar un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, donde el

grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo, y donde -R^{kx} se selecciona de un grupo cíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo cíclico de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente en halo. En una modalidad, los sustituyentes opcionales en el grupo heterocíclico o aromático de R^8 se seleccionan independientemente de halo, -OH, -NH_2, -CN, -NO_2, -B^5, -CH_2B^5, -OB^5, -OCH_2B^5, -NHB^5, -$N(B^5)_2$, -$CONH_2$, -$CONHB^5$, -$CON(B^5)_2$, -$NHCOB^5$, -NB^5COB^5 o -B^{55}-;

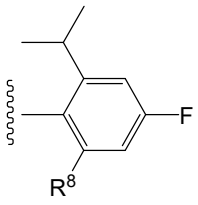
donde cada B^5 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, o dos B^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual se acoplan, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, donde cualquier B^5 puede sustituirse opcionalmente en halo y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, -NH_2, -B^{56}, -OB^{56}, -NHB^{56} o -$N(B^{56})_2$;

donde cada B^{55} se selecciona independientemente de un grupo alquileno C_1-C_8 o alquenileno C_2-C_8, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno o alquenileno pueden reemplazarse opcionalmente con uno o dos heteroátomos N y/u O, y donde el grupo alquileno o alquenileno puede sustituirse opcionalmente en halo, y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, -NH_2, -B^{56}, -OB^{56}, -NHB^{56} o -$N(B^{56})_2$; y

donde cada B^{56} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

Típicamente, cualquier grupo divalente -B^{55}- forma un anillo fusionado de 4 a 6 miembros. Típicamente, R^7 es alquilo C_1-C_4, R^8 es un grupo aromático o heterocíclico de 5 o 6 miembros, y R^k es hidrógeno, halo, -CN, -R^{kk}, -R^{kx}, -OR^{kk}, -COR^{kk}, -$C(=NOH)R^{kk}$ o -$C(=NOR^{kk})R^{kk}$, donde cada -R^{kk} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, ciclopropilo o fluorociclopropilo, y donde -R^{kx} se selecciona de un grupo fenilo, halofenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo. Más típicamente, R^7 es alquilo C_1-C_4, R^8 es un grupo aromático o heterocíclico de 5 o 6 opcionalmente sustituido, y R^k es hidrógeno o halo. En una modalidad, los sustituyentes opcionales en el grupo heterocíclico o aromático de R^8 se seleccionan independientemente de halo, -OH, -NH_2, -CN, -NO_2, -B^5, -OB^5, -NHB^5 o -$N(B^5)_2$, donde B^5 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4, donde todos pueden sustituirse opcionalmente en halo.

Típicamente, -R^2 tiene una fórmula que se selecciona de:



donde R^8 es un grupo heterocíclico o aromático de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente. En una modalidad, los sustituyentes opcionales en el grupo heterocíclico o aromático de R^8 se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^6$, $-CH_2B^6$, $-OB^6$, $-OCH_2B^6$, $-NHB^6$, $-N(B^6)_2$, $-CONH_2$, $-CONHB^6$, $-CON(B^6)_2$, $-NHCOB^6$, $-NB^6COB^6$ o $-B^{66}$-;

donde cada B^6 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, o dos B^6, junto con el átomo de nitrógeno al cual se acoplan, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, donde cualquier B^6 puede sustituirse opcionalmente en halo y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-NH_2$, $-B^{67}$, $-OB^{67}$, $-NHB^{67}$ o $-N(B^{67})_2$;

donde cada B^{66} se selecciona independientemente de un grupo alquileno C_1-C_8 o alquenileno C_2-C_8, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno o alquenileno pueden reemplazarse opcionalmente con uno o dos heteroátomos N y/u O, y donde el grupo alquileno o alquenileno puede sustituirse opcionalmente en halo, y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-NH_2$, $-B^{67}$, $-OB^{67}$, $-NHB^{67}$ o $-N(B^{67})_2$; y

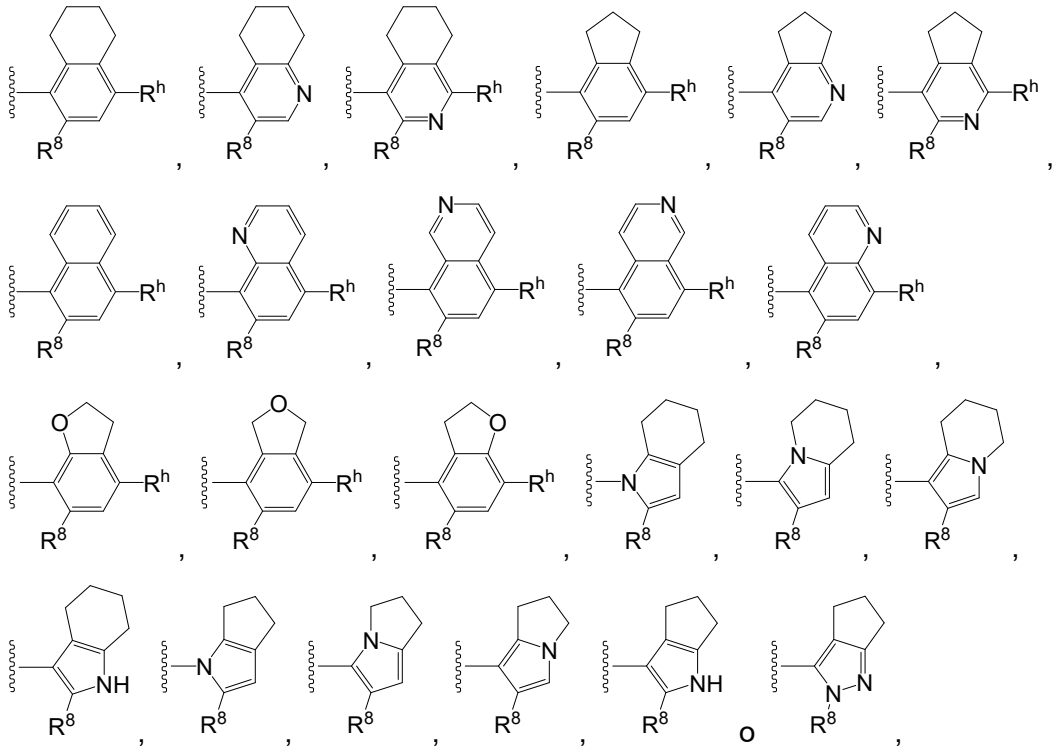
donde cada B^{67} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

Típicamente, cualquier grupo divalente $-B^{66}$- forma un anillo fusionado de 4 a 6 miembros. Típicamente, los sustituyentes opcionales en el grupo heterocíclico o aromático de R^8 se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^6$, $-OB^6$, $-NHB^6$ o $-N(B^6)_2$, donde B^6 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4, donde todos pueden sustituirse opcionalmente en halo.

En una modalidad, R^2 es un grupo cíclico original sustituido en la posición α con un grupo heterocíclico monovalente o un grupo aromático monovalente, donde el grupo heterocíclico o aromático puede sustituirse opcionalmente, y donde el grupo cíclico original puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Los sustituyentes adicionales en el grupo cíclico original sustituido en α de R^2 también incluyen anillos cicloalquilo, cicloalquenilo,

heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo que se fusionan al grupo cíclico original sustituido en α de R^2. Típicamente, los anillos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo están ortofusionados al grupo cíclico original sustituido en α de R^2, es decir, cada anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo tiene solamente dos átomos y un enlace en común con el grupo cíclico original sustituido en α de R^2. Típicamente, los anillos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o anillos heteroarilo están ortofusionados al grupo cíclico original sustituido en α de R^2 a través de las posiciones α',β'.

En una modalidad, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:



donde R^8 es un grupo aromático o heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente, y R^h es hidrógeno, halo, -OH, $-NO_2$, -CN, $-R^{hh}$, $-R^{hx}$, $-OR^{hh}$, $-COR^{hh}$, $-COOR^{hh}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{hh}$, $-CON(R^{hh})_2$, $-C(=NH)R^{hh}$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NHR^{hh}$, $-C(=NH)N(R^{hh})_2$, $-C(=NR^{hh})R^{hh}$, $-C(=NR^{hh})NHR^{hh}$, $-C(=NR^{hh})N(R^{hh})_2$, $-C(=NOH)R^{hh}$ o $-C(=NOR^{hh})R^{hh}$, donde cada $-R^{hh}$ se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 y halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{hh} unidos al mismo átomo, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, pueden formar un grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros, donde el grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo, y donde $-R^{hx}$ se selecciona de un grupo cíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo cíclico de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente en halo. En una

modalidad, los sustituyentes opcionales en el grupo heterocíclico o aromático de R^8 se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^7$, $-CH_2B^7$, $-OB^7$, $-OCH_2B^7$, $-NHB^7$, $-N(B^7)_2$, $-CONH_2$, $-CONHB^7$, $-CON(B^7)_2$, $-NHCOB^7$, $-NB^7COB^7$ o $-B^{77}$-;

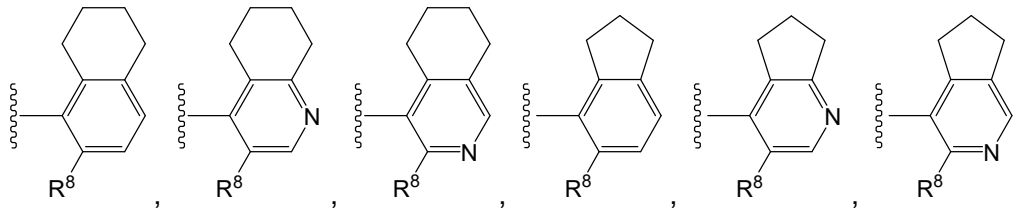
donde cada B^7 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, o dos B^7, junto con el átomo de nitrógeno al cual se acoplan, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, donde cualquier B^7 puede sustituirse opcionalmente en halo y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-NH_2$, $-B^{78}$, $-OB^{78}$, $-NHB^{78}$ o $-N(B^{78})_2$;

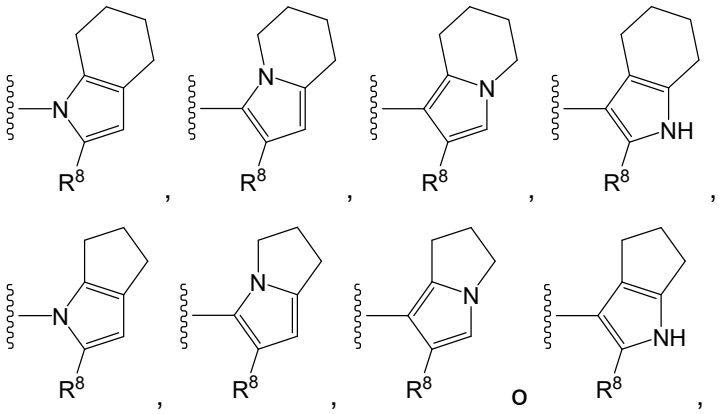
donde cada B^{77} se selecciona independientemente de un grupo alquileno C_1-C_8 o alquenileno C_2-C_8, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno o alquenileno pueden reemplazarse opcionalmente con uno o dos heteroátomos N y/u O, y donde el grupo alquileno o alquenileno puede sustituirse opcionalmente en halo, y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-NH_2$, $-B^{78}$, $-OB^{78}$, $-NHB^{78}$ o $-N(B^{78})_2$; y

donde cada B^{78} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

Típicamente, cualquier grupo divalente $-B^{77}$- forma un anillo fusionado de 4 a 6 miembros. Típicamente, R^h es hidrógeno, halo, -CN, $-R^{hh}$, $-R^{hx}$, $-OR^{hh}$, $-COR^{hh}$, $-C(=NOH)R^{hh}$ o $-C(=NOR^{hh})R^{hh}$, donde cada $-R^{hh}$ se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, ciclopropilo o fluorociclopropilo, y donde $-R^{hx}$ se selecciona de un grupo fenilo, halofenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo. Más típicamente, R^h es hidrógeno o halo. Típicamente, los sustituyentes opcionales en el grupo heterocíclico o aromático de R^8 se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^7$, $-OB^7$, $-NHB^7$ o $-N(B^7)_2$, donde B^7 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4, donde todos pueden sustituirse opcionalmente en halo.

En una modalidad, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:





donde R^8 es un grupo heterocíclico o aromático de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente. En una modalidad, los sustituyentes opcionales en el grupo heterocíclico o aromático de R^8 se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^8$, $-CH_2B^8$, $-OB^8$, $-OCH_2B^8$, $-NHB^8$, $-N(B^8)_2$, $-CONH_2$, $-CONHB^8$, $-CON(B^8)_2$, $-NHCOB^8$, $-NB^8COB^8$ o $-B^{88}$-;

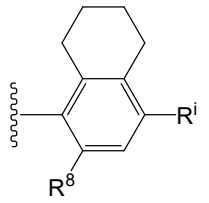
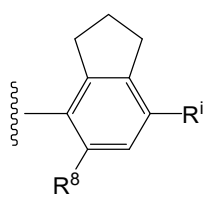
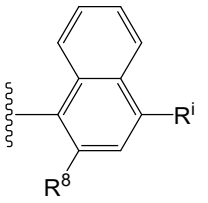
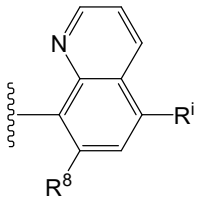
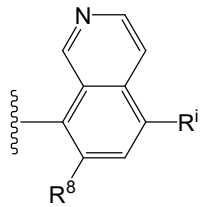
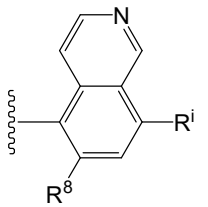
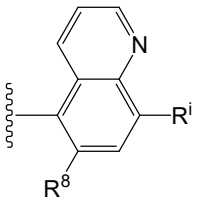
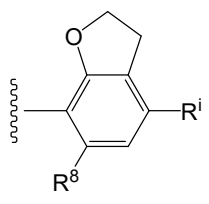
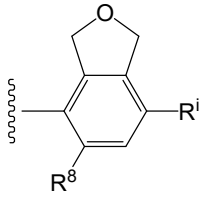
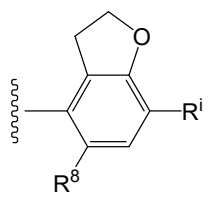
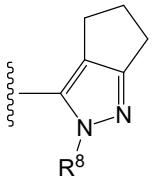
donde cada B^8 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, o dos B^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual se acoplan, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, donde cualquier B^8 puede sustituirse opcionalmente en halo y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-NH_2$, $-B^{89}$, $-OB^{89}$, $-NHB^{89}$ o $-N(B^{89})_2$;

donde cada B^{88} se selecciona independientemente de un grupo alquileno C_1-C_8 o alquenileno C_2-C_8, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno o alquenileno pueden reemplazarse opcionalmente con uno o dos heteroátomos N y/u O, y donde el grupo alquileno o alquenileno puede sustituirse opcionalmente en halo, y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-NH_2$, $-B^{89}$, $-OB^{89}$, $-NHB^{89}$ o $-N(B^{89})_2$; y

donde cada B^{89} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

Típicamente, cualquier grupo divalente $-B^{88}$- forma un anillo fusionado de 4 a 6 miembros. Típicamente, los sustituyentes opcionales en el grupo heterocíclico o aromático se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^8$, $-OB^8$, $-NHB^8$ o $-N(B^8)_2$, donde B^8 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4, donde todos pueden sustituirse opcionalmente en halo.

Típicamente, $-R^2$ tiene una fórmula que se selecciona de:

donde R^8 es un grupo aromático o heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente, y R^i es hidrógeno, halo, -OH, $-NO_2$, -CN, $-R^{ii}$, $-R^{ix}$, $-OR^{ii}$, $-COR^{ii}$, $-COOR^{ii}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{ii}$, $-CON(R^{ii})_2$, $-C(=NH)R^{ii}$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NHR^{ii}$, $-C(=NH)N(R^{ii})_2$, $-C(=NR^{ii})R^{ii}$, $-C(=NR^{ii})NHR^{ii}$, $-C(=NR^{ii})N(R^{ii})_2$, $-C(=NOH)R^{ii}$ o $-C(=NOR^{ii})R^{ii}$, donde cada $-R^{ii}$ se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 y halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{ii} unidos al mismo átomo, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, pueden formar un grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros, donde el grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo, y donde $-R^{ix}$ se selecciona de un grupo cíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo cíclico de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente en halo. En una modalidad, los sustituyentes opcionales en el grupo heterocíclico o aromático de R^8 se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^9$, $-CH_2B^9$, $-OB^9$, $-OCH_2B^9$, $-NHB^9$, $-N(B^9)_2$, $-CONH_2$, $-CONHB^9$, $-CON(B^9)_2$, $-NHCOB^9$, $-NB^9COB^9$ o $-B^{99}$-;

donde cada B^9 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, o dos B^9, junto con el átomo de nitrógeno al cual se acoplan, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, donde cualquier B^9 puede sustituirse opcionalmente en halo y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-NH_2$, $-B^{98}$, $-OB^{98}$, $-NHB^{98}$ o $-N(B^{98})_2$;

donde cada B^{99} se selecciona independientemente de un grupo alquileno C_1-C_8 o alquenileno C_2-C_8, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo

alquileno o alquenileno pueden reemplazarse opcionalmente con uno o dos heteroátomos N y/u O, y donde el grupo alquileno o alquenileno puede sustituirse opcionalmente en halo, y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, -NH_2, -B^{98}, -OB^{98}, -NHB^{98} o -$N(B^{98})_2$; y

donde cada B^{98} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

Típicamente, cualquier grupo divalente -B^{99}- forma un anillo fusionado de 4 a 6 miembros. Típicamente, R^i es hidrógeno, halo, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, ciclopropilo o halociclopropilo. Típicamente, R^i es hidrógeno, halo, -CN, -R^{ii}, -R^{ix}, -OR^{ii}, -COR^{ii}, -$C(=NOH)R^{ii}$ o -$C(=NOR^{ii})R^{ii}$, donde cada -R^{ii} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, ciclopropilo o fluorociclopropilo, y donde -R^{ix} se selecciona de un grupo fenilo, halofenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo. Más típicamente, R^i es hidrógeno o halo. Típicamente, los sustituyentes opcionales en el grupo heterocíclico o aromático de R^8 se seleccionan independientemente de halo, -OH, -NH_2, -CN, -NO_2, -B^9, -OB^9, -NHB^9 o -$N(B^9)_2$, donde B^9 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4, donde todos pueden sustituirse opcionalmente en halo.

En una modalidad, R^2 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (tal como fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo o imidazolilo); donde:

(i) el fenilo o grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituye en la posición α con un sustituyente que se selecciona de -R^4, -OR^4 y -COR^4, donde R^4 se selecciona de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6 y donde R^4 se sustituye opcionalmente con uno o más grupos halo; y

opcionalmente, el fenilo o grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituye adicionalmente en la posición α con un sustituyente que se selecciona de -R^{14}, -OR^{14} y -COR^{14}, donde R^{14} se selecciona de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6 y donde R^{14} se sustituye opcionalmente con uno o más grupos halo; y

opcionalmente, el fenilo o grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye adicionalmente (típicamente con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -NO_2, -CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, un grupo cíclico de 3 a 5 miembros (tal como un grupo heteroarilo de 5 miembros), un grupo halocíclico de 3 a 5 miembros (tal como un grupo heteroarilo de 5 miembros), -COR^{15}, -$COOR^{15}$, -$CONH_2$, -$CONHR^{15}$, -$CON(R^{15})_2$, -$C(=NOH)R^{15}$ o -$C(=NOR^{15})R^{15}$, donde cada -R^{15} se selecciona independientemente de un alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4); o

(ii) el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo se sustituye con un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo, que se fusiona al grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo original a través de las posiciones α,β y que se encuentra sustituido opcionalmente con uno o más grupos halo; y

opcionalmente, el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo se sustituye adicionalmente en la posición α con un sustituyente que se selecciona de $-R^4$, $-OR^4$ y $-COR^4$, donde R^4 se selecciona de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6 y donde R^4 se sustituye opcionalmente con uno o más grupos halo; y

opcionalmente, el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo se sustituye adicionalmente (típicamente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, $-NO_2$, -CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, un grupo cíclico de 3 a 5 miembros (tal como un grupo heteroarilo de 5 miembros), un grupo halocíclico de 3 a 5 miembros (tal como un grupo heteroarilo de 5 miembros), $-COR^{15}$, $-COOR^{15}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{15}$, $-CON(R^{15})_2$, $-C(=NOH)R^{15}$ o $-C(=NOR^{15})R^{15}$, donde cada $-R^{15}$ se selecciona independientemente de un alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4); o

(iii) el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo se sustituye con un primer anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo, que se fusiona al grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo original a través de las posiciones α,β y que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos halo; y

el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo se sustituye con un segundo anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo, que se fusiona al fenilo o al grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros original a través de las posiciones α',β' y que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos halo; y

opcionalmente, el grupo fenilo se sustituye adicionalmente (típicamente con un sustituyente que se selecciona de halo, $-NO_2$, -CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, un grupo cíclico de 3 a 5 miembros (tal como un grupo heteroarilo de 5 miembros), un grupo halocíclico de 3 a 5 miembros (tal como un grupo heteroarilo de 5 miembros), $-COR^{15}$, $-COOR^{15}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{15}$, $-CON(R^{15})_2$, $-C(=NOH)R^{15}$ o $-C(=NOR^{15})R^{15}$, donde cada $-R^{15}$ se selecciona independientemente de un alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4); o

(iv) el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo se sustituye en la posición α con un grupo heterocíclico monovalente o un grupo aromático monovalente que se selecciona de fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrahidropiranilo, donde el grupo aromático o heterocíclico monovalente puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C\equiv CR^{13}$, $-R^{12}$-CN, $-R^{12}$-R^{13}, $-R^{12}$-OR^{13}, $-R^{12}$-$N(R^{13})_2$, $-R^{12}$-$C\equiv CR^{13}$, -O-R^{12}-CN, -O-R^{12}-R^{13}, -O-R^{12}-OR^{13}, -O-R^{12}-$N(R^{13})_2$ u -O-R^{12}-$C\equiv CR^{13}$, y donde un átomo anular del grupo aromático o

heterocíclico monovalente se une directamente al átomo del anillo α del grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo original; donde R^{12} se selecciona independientemente de un grupo alquileno C_1-C_3 o haloalquileno C_1-C_3; y R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno o un alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cíclico de 3 a 6 miembros (tal como un grupo cicloalquilo C_3-C_6, fenilo o heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros), donde el grupo cíclico de 3 a 6 miembros puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo, metilo o halometilo; y

opcionalmente, el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo se sustituye adicionalmente en la posición α con un sustituyente que se selecciona de -R^4, -OR^4 y -COR^4, donde R^4 se selecciona de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico C_2-C_6 y donde R^4 se sustituye opcionalmente con uno o más grupos halo; y

opcionalmente, el fenilo o grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye adicionalmente (típicamente con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -NO_2, -CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, un grupo cíclico de 3 a 5 miembros (tal como un grupo heteroarilo de 5 miembros), un grupo halocíclico de 3 a 5 miembros (tal como un grupo heteroarilo de 5 miembros), -COR^{15}, -$COOR^{15}$, -$CONH_2$, -$CONHR^{15}$, -$CON(R^{15})_2$, -C(=NOH)R^{15} o -C(=NOR^{15})R^{15}, donde cada -R^{15} se selecciona independientemente de un alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4); o

(v) el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo se sustituye en la posición α con un grupo heterocíclico monovalente o un grupo aromático monovalente que se selecciona de fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrahidropiranilo, donde el grupo aromático o heterocíclico monovalente puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -R^{13}, -OR^{13}, -$N(R^{13})_2$, -C≡CR^{13}, -R^{12}-CN, -R^{12}-R^{13}, -R^{12}-OR^{13}, -R^{12}-$N(R^{13})_2$, -R^{12}-C≡CR^{13}, -O-R^{12}-CN, -O-R^{12}-R^{13}, -O-R^{12}-OR^{13}, -O-R^{12}-$N(R^{13})_2$ u -O-R^{12}-C≡CR^{13}, y donde un átomo anular del grupo aromático o heterocíclico monovalente se une directamente al átomo del anillo α del grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo original; donde R^{12} se selecciona independientemente de un grupo alquileno C_1-C_3 o haloalquileno C_1-C_3; y R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno o un alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cíclico de 3 a 6 miembros (tal como un grupo cicloalquilo C_3-C_6, fenilo o heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros), donde el grupo cíclico de 3 a 6 miembros puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo, metilo o halometilo; y

opcionalmente, el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo se sustituye adicionalmente con un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo, que se fusiona al grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo original a través de las posiciones α',β' y que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos halo; y

opcionalmente, el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo se sustituye adicionalmente (típicamente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -NO_2, -CN, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, un grupo cíclico de 3 a 5 miembros (tal como un grupo heteroarilo de 5 miembros), un grupo halocíclico de 3 a 5 miembros (tal como un grupo heteroarilo de 5 miembros), -COR^{15}, -$COOR^{15}$, -$CONH_2$, -$CONHR^{15}$, -$CON(R^{15})_2$, -$C(=NOH)R^{15}$ o -$C(=NOR^{15})R^{15}$, donde cada -R^{15} se selecciona independientemente de un alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4).

En la modalidad inmediatamente anterior, cuando un grupo o resto se sustituye opcionalmente con uno o más grupos halo, puede sustituirse, por ejemplo, con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis grupos halo.

En un aspecto de cualquiera de las modalidades que anteceden, R^2 contiene de 10 a 50 átomos que no sean hidrógeno ni halógeno. Más típicamente, R^2 contiene de 10 a 40 átomos que no son hidrógeno ni halógeno. Más típicamente, R^2 contiene de 10 a 35 átomos que no son hidrógeno ni halógeno. Aún más típicamente, R^2 contiene de 10 a 30 o de 12 a 30 átomos que no son hidrógeno ni halógeno. Incluso más típicamente, R^2 contiene de 10 a 25 o de 12 a 25 átomos que no son hidrógeno ni halógeno.

En una primera modalidad específica de la invención, el compuesto es un compuesto de la fórmula (I), donde:

Q^1 y Q^2 son ambos N;

Q^3 es NR^{qq};

R^{qq} se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, donde el grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro;

J es -S-, -SO-, -SO_2-, -$SO(=NR^{jj})$-, -S-$C(R^j)_2$-, -SO-$C(R^j)_2$-, -SO_2-$C(R^j)_2$- o -$SO(=NR^{jj})$-$C(R^j)_2$-;

cada R^j, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, metilo o etilo, donde cualquier grupo metilo o etilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos de fluoro y/o cloro, o cualesquiera dos R^j unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, pueden formar un grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros, o forman un grupo oxetanilo, donde el grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros o el grupo oxetanilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro;

cada R^{jj}, cuando se encuentra presente, se selecciona de hidrógeno, -CN o un grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, donde el grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 puede sustituirse

opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro;
un átomo de carbono o nitrógeno de R^1 se acopla directamente al átomo de azufre de J;
R^1 es un grupo hidrocarbilo C_1-C_{20} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, donde el grupo hidrocarbilo puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono, y donde R^1 contiene de 1 a 30 átomos que no son hidrógeno ni halógeno;
G es -O-, -$C(R^g)_2$- o -NR^{gg}-;
cada R^g, cuando se encuentra presente, se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo fluoro, cloro, metilo o etilo, donde cualquier grupo metilo o etilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos de fluoro y/o cloro, o cualesquiera dos R^g unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se acoplan, pueden formar un grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros, o forman un grupo oxetanilo, donde el grupo cicloalquilo de 3 o 4 miembros o el grupo oxetanilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro;
cada R^{gg}, cuando se encuentra presente, se selecciona de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4, donde el grupo alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro; y
R^2 es un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo fenilo o heteroarilo se sustituye en la posición α, donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional, y donde R^2 contiene de 10 a 35 átomos que no son hidrógeno ni halógeno.

Típicamente, de acuerdo con la primera modalidad específica, J es -SO-, -SO_2-, -SO(=NR^{jj})-, -SO-$C(R^j)_2$-, -SO_2-$C(R^j)_2$- o -SO(=NR^{jj})-$C(R^j)_2$-. Más típicamente, J es -SO-, -SO_2-, -SO-CH_2- o -SO_2-CH_2-. Todavía más típicamente, J es -SO- o -SO_2-.

Típicamente, de acuerdo con la primera modalidad específica, al menos un sustituyente en las posiciones α y/o α' del grupo heteroarilo o fenilo comprende un átomo de carbono. Típicamente, R^2 es un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo fenilo o heteroarilo se sustituye en las posiciones α y α' y donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional.

En un primer aspecto de la primera modalidad específica, Q^3 es NH.

En un segundo aspecto de la primera modalidad específica, G es -O- o -NR^{gg}-.

En un tercer aspecto de la primera modalidad específica, R^2 es un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo fenilo o heteroarilo se sustituye en las posiciones α y α', donde ambos sustituyentes en las posiciones α y α' comprenden un átomo de carbono, donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional, y donde R^2 contiene de 10 a 35 átomos que no son hidrógeno ni halógeno.

En una segunda modalidad específica de la invención, el compuesto es un compuesto de la fórmula (I), donde:

Q^1 y Q^2 son ambos N;

Q^3 es NH;

J es -SO- o $-SO_2-$;

un átomo de carbono o nitrógeno de R^1 se acopla directamente al átomo de azufre de J;

R^1 es un grupo hidrocarbilo C_1-C_{20} saturado o insaturado, donde el grupo hidrocarbilo puede ser de cadena lineal o ramificada, o puede ser o incluir grupos cíclicos, donde el grupo hidrocarbilo puede sustituirse opcionalmente, donde el grupo hidrocarbilo puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos de N, O o S en su estructura de carbono, y donde R^1 contiene de 1 a 30 átomos que no son hidrógeno ni halógeno;

G es -O-, $-CH_2-$ o -NH-; y

R^2 es un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo fenilo o heteroarilo se sustituye en la posición α, donde al menos un sustituyente en las posiciones α y/o α' comprende un átomo de carbono, donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional, y donde R^2 contiene de 10 a 35 átomos que no son hidrógeno ni halógeno.

Típicamente, de acuerdo con la segunda modalidad específica, R^2 es un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo fenilo o heteroarilo se sustituye en las posiciones α y α' y donde R^2 puede sustituirse opcionalmente de manera adicional. Típicamente, ambos sustituyentes en las posiciones α y α' comprenden un átomo de carbono.

Típicamente, de acuerdo con cualquiera de la primera o segunda modalidades específicas:

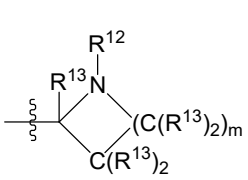
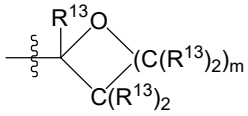
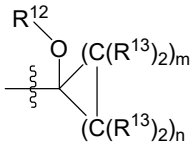
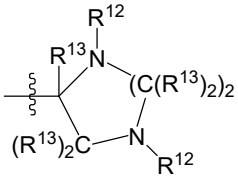
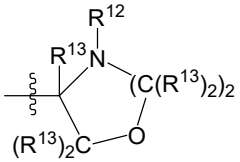
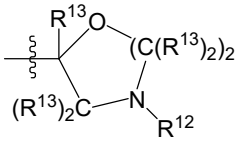
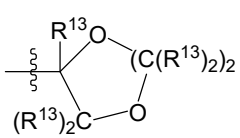
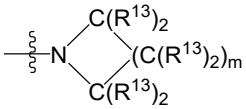
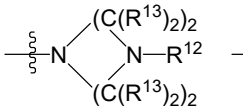
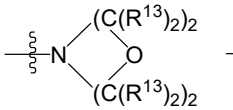
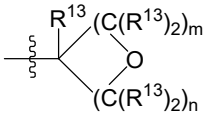
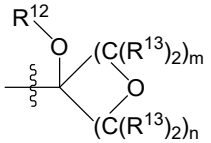
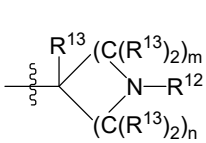
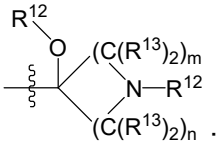
R^1 es un grupo alquilo C_1-C_{15}, alquenilo C_2-C_{15} o alquinilo C_2-C_{15}, donde todos estos pueden incluir opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos N, O o S en su estructura de carbono; o

R^1 es un grupo cíclico de 3 a 12 miembros; o

R^1 es R^{10}-L-, donde R^{10} es un grupo cíclico de 3 a 12 miembros, donde L es -NH- o un grupo alquileno, donde el grupo alquileno puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y nitrógeno en su estructura de

carbono, donde el grupo alquileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -OH, $-NH_2$ y oxo (=O), y donde L contiene de 1 a 10 átomos que no son hidrógeno ni halógeno;

donde cualquier grupo alquilo C_1-C_{15}, alquenilo C_2-C_{15}, alquinilo C_2-C_{15} o cíclico de 3 a 12 miembros de R^1 o R^{10} puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo, y/o con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_5, haloalquenilo C_2-C_5, cicloalquenilo C_5-C_6, halocicloalquenilo C_5-C_6, alquinilo C_2-C_5, haloalquinilo C_2-C_5, fenilo, halofenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros (opcionalmente sustituido en halo), $-R^{11}$-CN, $-R^{11}$-N_3, $-R^{11}$-NO_2, $-R^{11}$-$N(R^{12})_2$, $-R^{11}$-OR^{12}, $-R^{11}$-COR^{12}, $-R^{11}$-$COOR^{12}$, $-R^{11}$-$CON(R^{12})_2$, $-R^{11}$-SO_2R^{12}, $-R^{11}$-$SO_2N(R^{12})_2$, oxo (=O),


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

o

;

donde R^{11} se selecciona independientemente de un enlace, alquileno C_1-C_4, haloalquileno C_1-C_4, cicloalquileno C_3-C_4 o halocicloalquileno C_3-C_4;

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_5 o halocicloalquilo C_3-C_5, o cualesquiera dos R^{12} unidos al átomo de nitrógeno pueden formar, en conjunto, un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5;

cada R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno o halo;

m es 1, 2 o 3; y

n es 1, 2 o 3.

Más típicamente, de acuerdo con la segunda modalidad específica:

R^1 es un grupo alquilo C_1-C_{10}, donde el grupo alquilo C_1-C_{10} puede incluir opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y nitrógeno en su estructura de carbono; o

R^1 es un fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros; o

R^1 es un grupo bicíclico fusionado de 8 a 10 miembros, donde un primer anillo de la estructura bicíclica fusionada es un anillo no aromático y un segundo anillo de la estructura bicíclica fusionada es un anillo aromático; o

R^1 es un grupo monocíclico no aromático de 3 a 7 miembros o un grupo bicíclico no aromático de 7 a 12 miembros; o

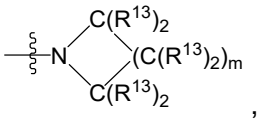
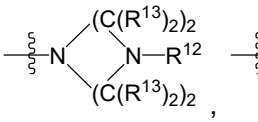
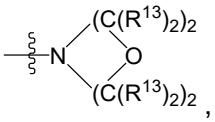
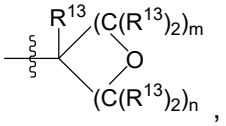
R^1 es R^{10}-L-, donde:

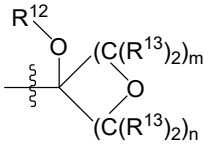
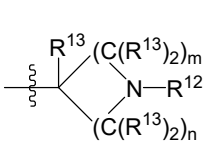
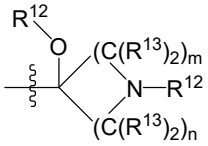
L es -NH- o un grupo alquileno, donde el grupo alquileno puede incluir opcionalmente un único átomo de nitrógeno en su estructura de carbono, donde el grupo alquileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro, y donde L contiene de 1 a 6 átomos que no son hidrógeno ni halógeno; y

R^{10} es un fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros; o

R^{10} es un grupo monocíclico no aromático de 3 a 7 miembros;

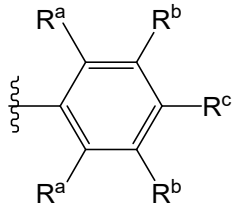
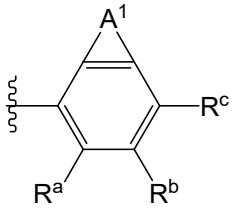
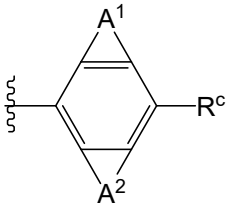
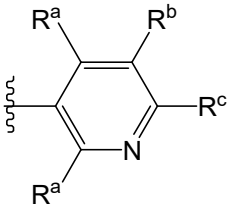
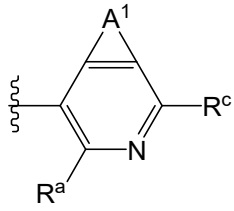
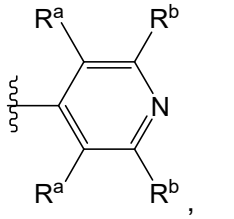
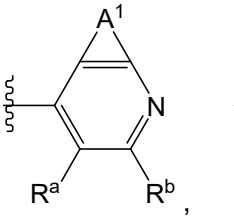
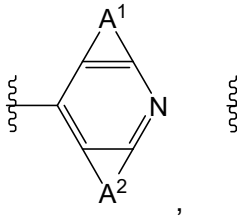
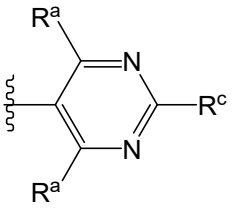
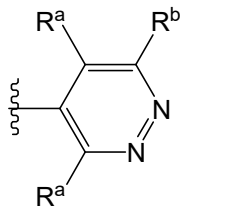
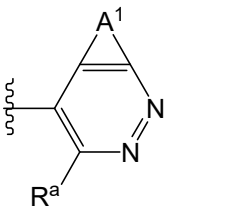
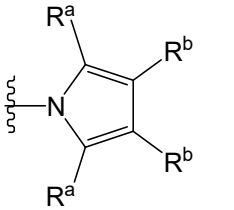
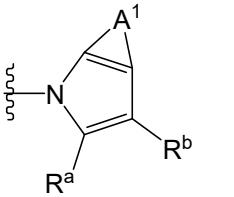
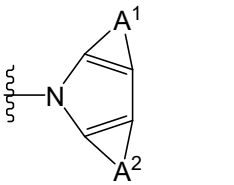
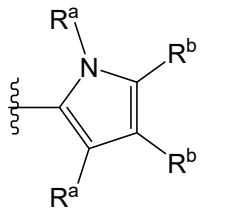
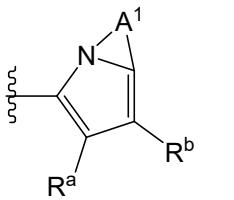
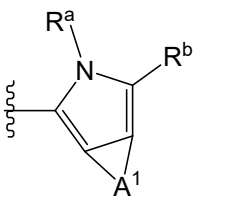
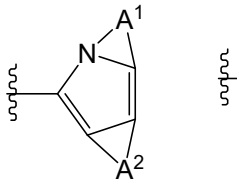
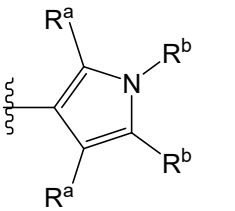
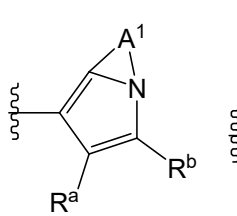
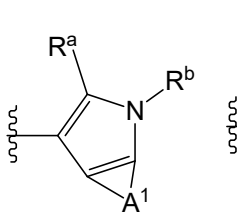
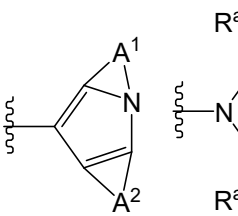
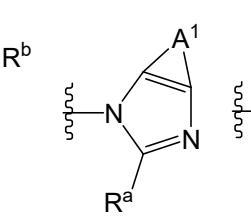
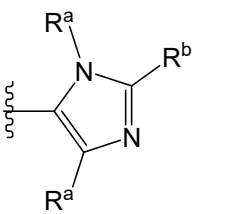
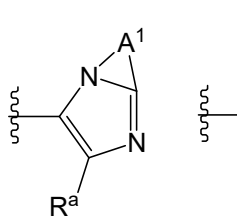
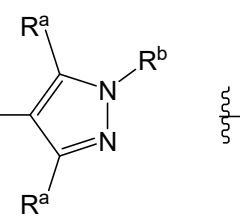
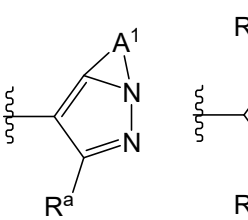
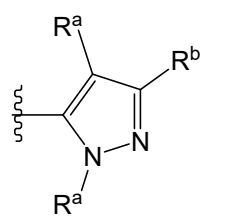
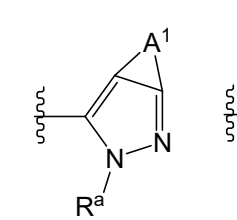
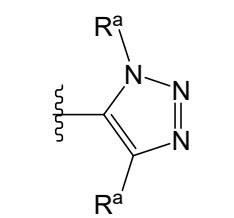
donde cualquier grupo alquilo C_1-C_{10}, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, bicíclico fusionado de 8 a 10 miembros, monocíclico no aromático de 3 a 7 miembros o bicíclico no aromático de 7 a 12 miembros de R^1 o R^{10} puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo y/o con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, fenilo, halofenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros (sustituido opcionalmente en halo), -R^{11}-CN, -R^{11}-N(R^{12})$_2$, -R^{11}-OR^{12}, -R^{11}-COR^{12}, -R^{11}-COOR^{12}, -R^{11}-CON(R^{12})$_2$, oxo (=O),


,

,

,

,


,

o

;

donde R^{11} se selecciona independientemente de un enlace, alquileno C_1-C_4 o haloalquileno C_1-C_4; cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, cicloalquilo C_3-C_5 o halocicloalquilo C_3-C_5, o cualesquiera dos R^{12} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un grupo alquileno C_2-C_5 o haloalquileno C_2-C_5; cada R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno o halo; m es 1 o 2; y n es 1 o 2.

Típicamente, de acuerdo con la primera o segunda modalidades específicas, R^2 tiene una fórmula que se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

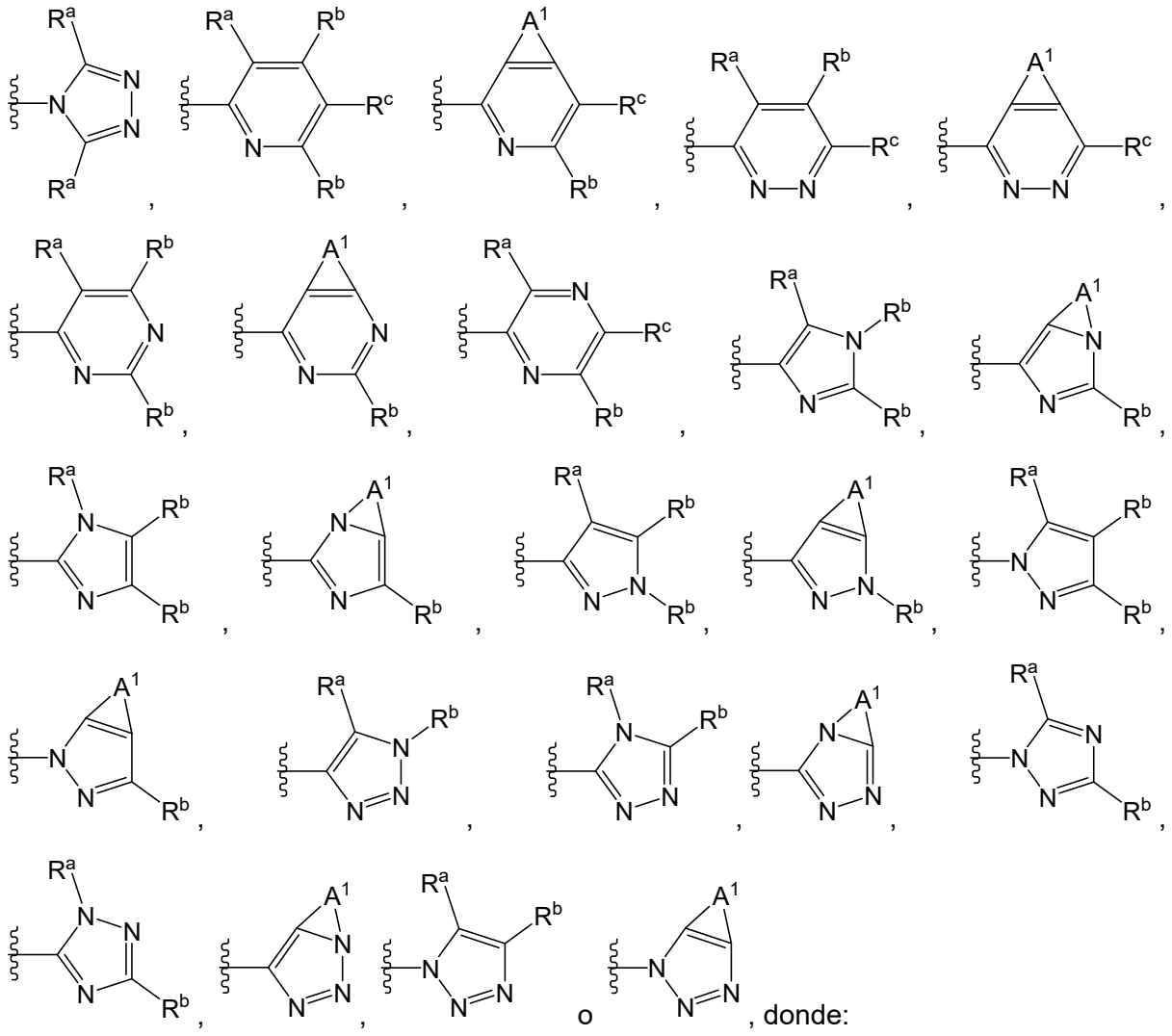
,

,

,

,

,



cada uno de A^1 y A^2 se selecciona independientemente de un grupo alquileno de cadena lineal o un grupo alquenileno de cadena lineal, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno o alquenileno puede reemplazarse opcionalmente por uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno y oxígeno, donde cualquier anillo que contiene A^1 o A^2 es un anillo de 5 o 6 miembros, y donde el grupo alquileno o alquenileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, -O(alquilo C_1-C_4) u -O(haloalquilo C_1-C_4);

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, $-R^{aa}$, $-OR^{aa}$ o $-COR^{aa}$, siempre y cuando al menos un R^a sea $-R^{aa}$, $-OR^{aa}$ o $-COR^{aa}$;

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, $-NO_2$, -CN, $-R^{aa}$, $-OR^{aa}$ o $-COR^{aa}$;

siempre y cuando cualquiera de R^a o R^b que se encuentra unido directamente a un átomo de nitrógeno anular no sea halo, $-NO_2$, -CN ni $-OR^{aa}$;

cada R^{aa} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cíclico de 3 a 7 miembros, donde cada grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -OH, -CN, $-NO_2$, -O(alquilo C_1-C_4) u -O(haloalquilo C_1-C_4), y donde cada grupo cíclico de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -OH, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-B^1$, $-CH_2B^1$, $-OB^1$, $-OCH_2B^1$, $-NHB^1$, $-N(B^1)_2$, $-CONH_2$, $-CONHB^1$, $-CON(B^1)_2$, $-NHCOB^1$, $-NB^1COB^1$ o $-B^{11}$-;

cada B^1 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_5-C_{10}, arilo C_6-C_{10} o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, o dos B^1, junto con el átomo de nitrógeno al cual se acoplan, pueden formar un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, donde cualquier B^1 puede sustituirse opcionalmente en halo y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-NH_2$, $-B^{12}$, $-OB^{12}$, $-NHB^{12}$ o $-N(B^{12})_2$;

cada B^{11} se selecciona independientemente de un grupo alquileno C_1-C_8 o alquenileno C_2-C_8, donde uno o dos átomos de carbono de la estructura principal del grupo alquileno o alquenileno pueden reemplazarse opcionalmente con uno o dos heteroátomos N y/u O, y donde el grupo alquileno o alquenileno puede sustituirse opcionalmente en halo, y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-NH_2$, $-B^{12}$, $-OB^{12}$, $-NHB^{12}$ o $-N(B^{12})_2$;

cada B^{12} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

cada R^c se selecciona de hidrógeno, halo, -OH, $-NO_2$, -CN, $-R^{cc}$, $-R^{cx}$, $-OR^{cc}$, $-COR^{cc}$, $-COOR^{cc}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{cc}$, $-CON(R^{cc})_2$, $-C(=NH)R^{cc}$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NHR^{cc}$, $-C(=NH)N(R^{cc})_2$, $-C(=NR^{cc})R^{cc}$, $-C(=NR^{cc})NHR^{cc}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-C(=NOH)R^{cc}$ o $-C(=NOR^{cc})R^{cc}$;

cada R^{cc} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 o halocicloalquilo C_3-C_4, o cualesquiera dos R^{cc} acoplados al mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros, donde el grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo; y

cada R^{cx} se selecciona de un grupo cíclico de 3 a 7 miembros, donde el grupo cíclico de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente en halo.

En un aspecto de la segunda modalidad específica:

cada uno de A^1 y A^2 se selecciona independientemente de un grupo alquileno de cadena

lineal, donde un átomo de carbono de la estructura principal del grupo alquileno puede sustituirse opcionalmente con un átomo de oxígeno, donde cualquier anillo que contiene A^1 o A^2 es un anillo de 5 o 6 miembros, y donde el grupo alquileno puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos fluoro y/o cloro;

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o $-R^{aa}$, siempre y cuando al menos un R^a sea $-R^{aa}$;

cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, metilo o fluorometilo;

siempre y cuando cualquiera de R^a o R^b que se encuentra unido directamente a un átomo de nitrógeno anular no sea halo;

cada R^{aa} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4 o cíclico de 3 a 6 miembros, donde cada grupo alquilo C_1-C_4 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes halo y/o uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, -CN, -O(alquilo C_1-C_4) u -O(haloalquilo C_1-C_4), y donde cada grupo cíclico de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes halo y/o uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -OH, -CN, $-B^1$, $-CH_2B^1$, $-OB^1$ u $-OCH_2B^1$;

cada B^1 se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos anulares N y/u O, donde cualquier B^1 puede sustituirse opcionalmente en halo y/o sustituirse con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de -OH, $-B^{12}$ u $-OB^{12}$;

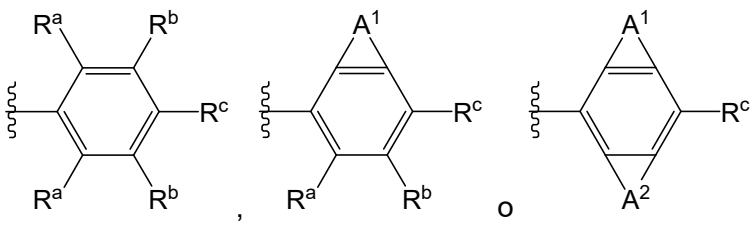
cada B^{12} se selecciona independientemente de un grupo alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

cada R^c se selecciona de hidrógeno, halo, -CN, $-R^{cc}$, $-R^{cx}$, $-OR^{cc}$, $-COR^{cc}$, $-C(=NOH)R^{cc}$ o $-C(=NOR^{cc})R^{cc}$;

cada R^{cc} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, fluoroalquilo C_1-C_3, ciclopropilo o fluorociclopropilo; y

cada R^{cx} se selecciona de un grupo fenilo, halofenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en halo.

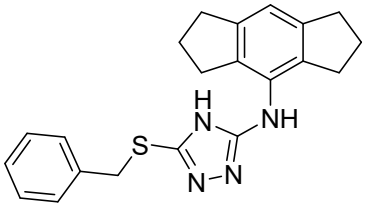
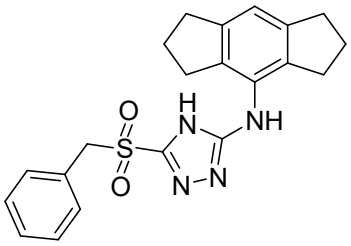
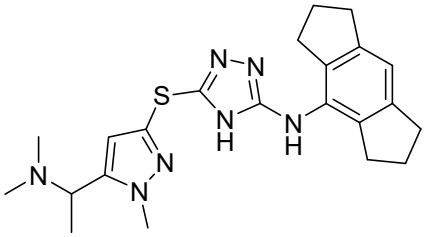
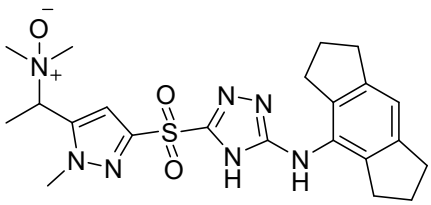
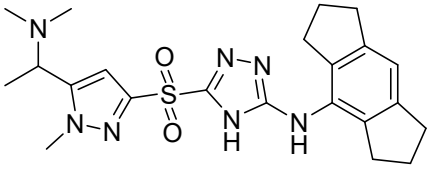
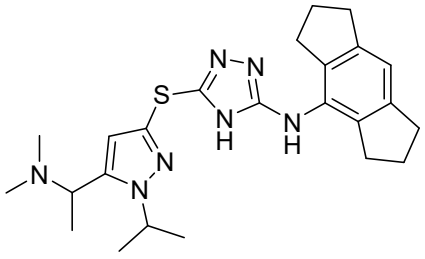
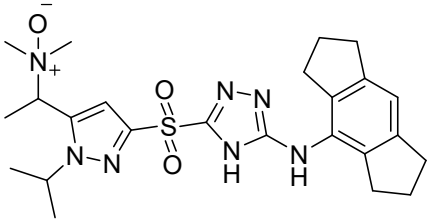
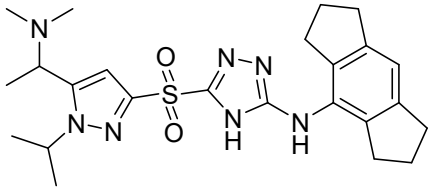
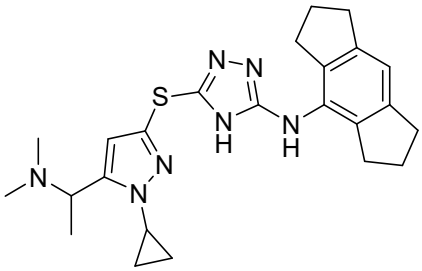
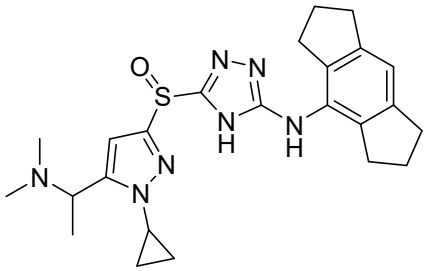
Típicamente, en el aspecto de la segunda modalidad específica inmediatamente anterior, R^2 tiene una fórmula que se selecciona de:

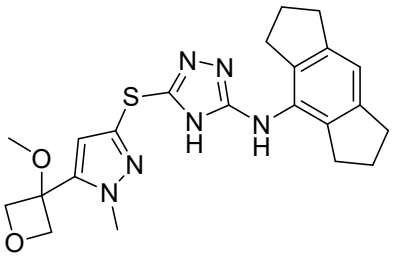
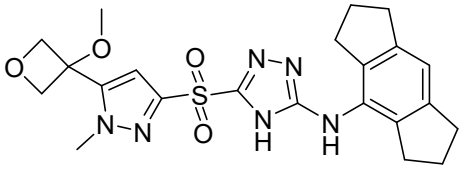
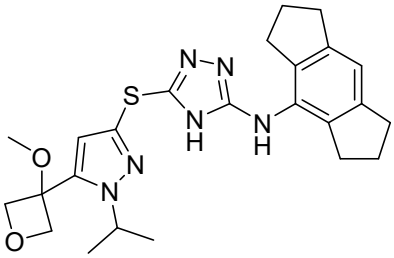
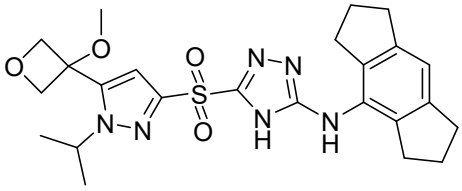
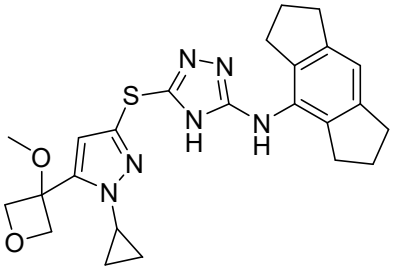
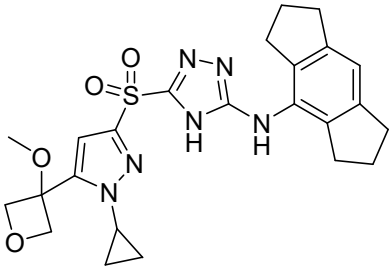
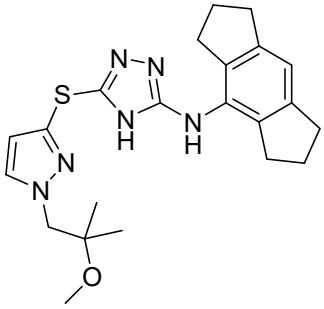
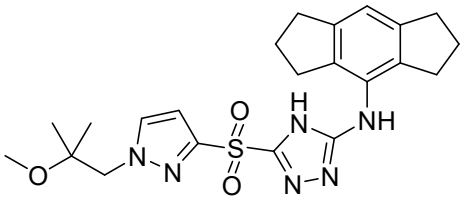
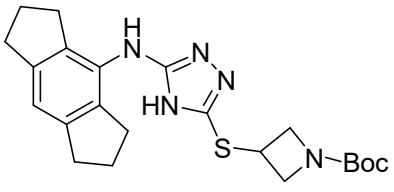
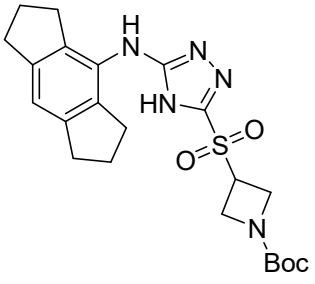
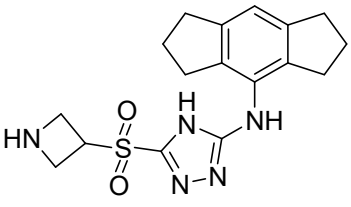


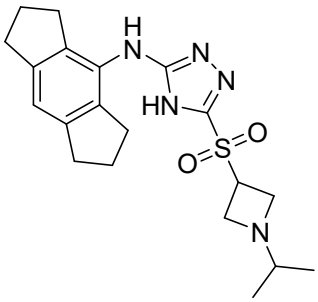
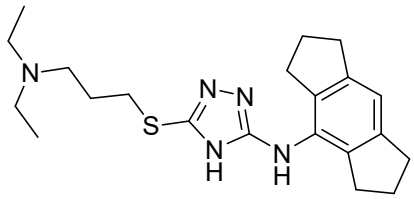
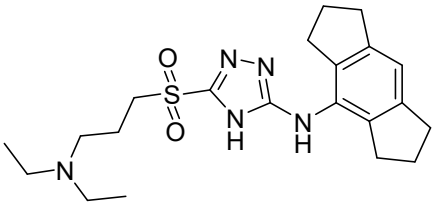
, y cada R^a es $-R^{aa}$.

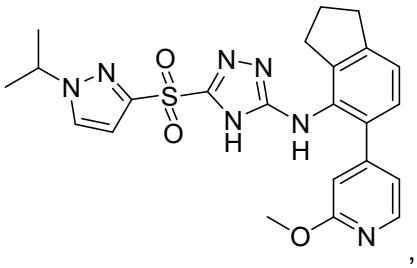
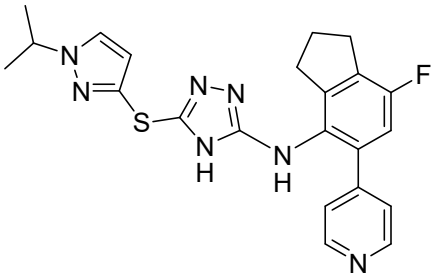
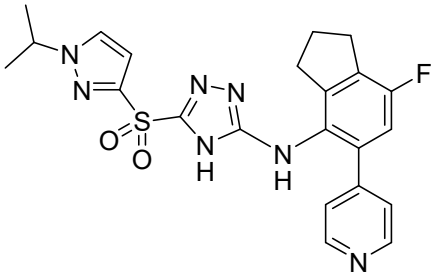
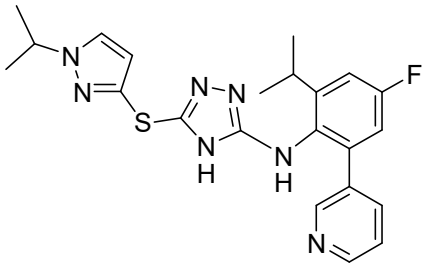
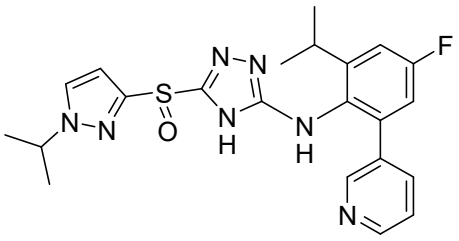
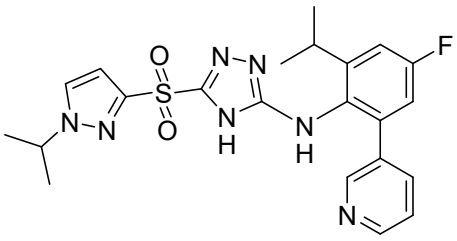
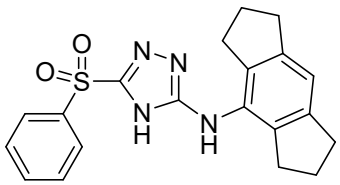
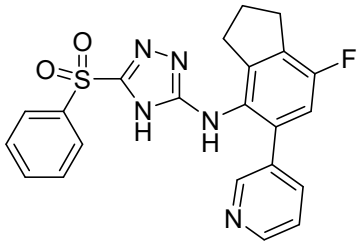
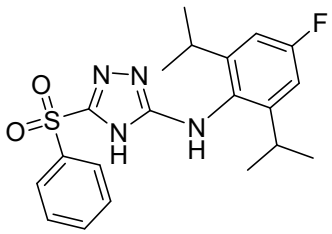
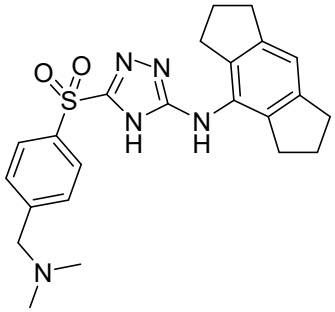
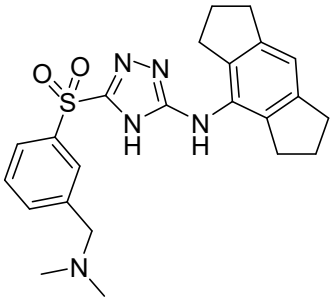
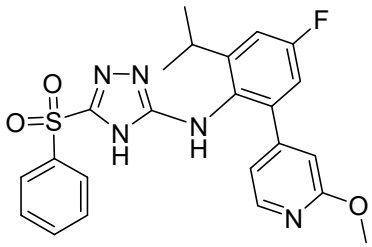
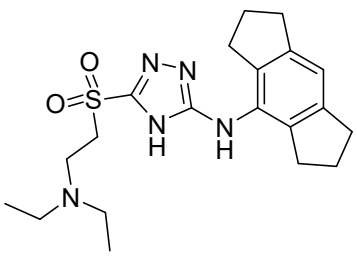
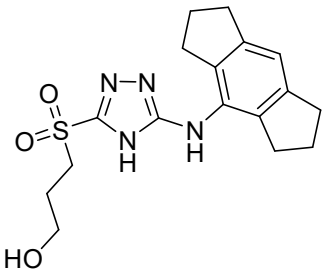
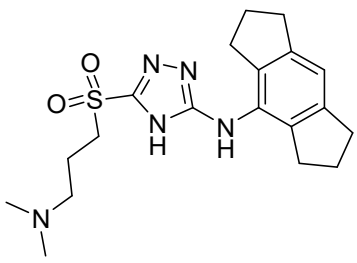
En un aspecto de cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto de la fórmula (I) tiene un peso molecular de 250 a 2000 Da. Típicamente, el compuesto de la fórmula (I) tiene un peso molecular de 280 a 900 Da. Más típicamente, el compuesto de la fórmula (I) tiene un peso molecular de 300 a 600 Da.

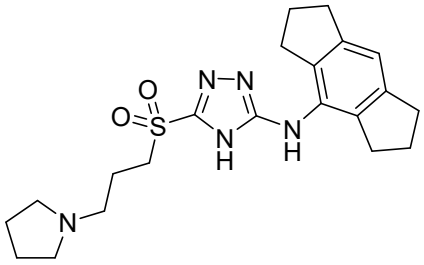
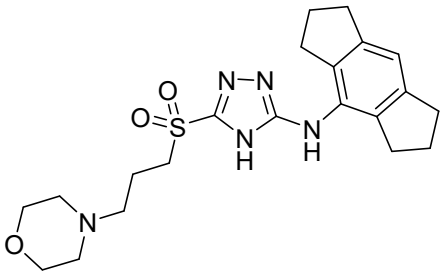
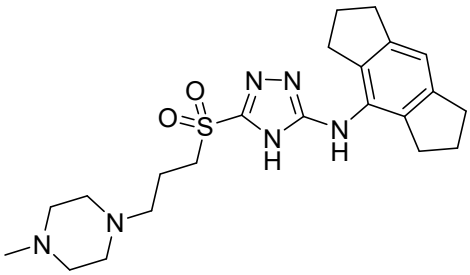
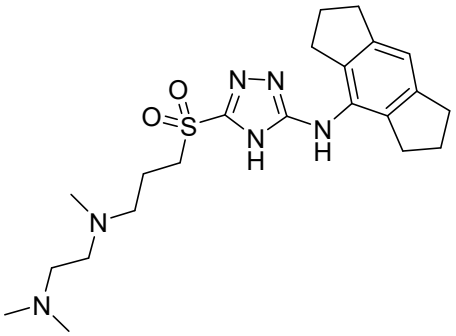
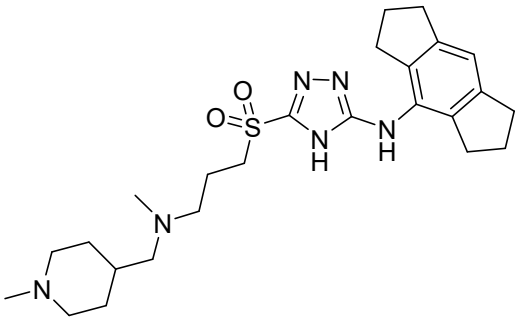
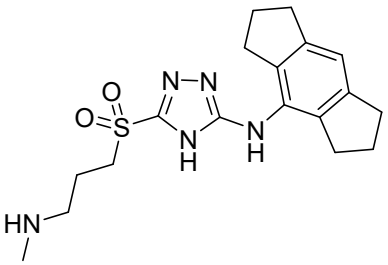
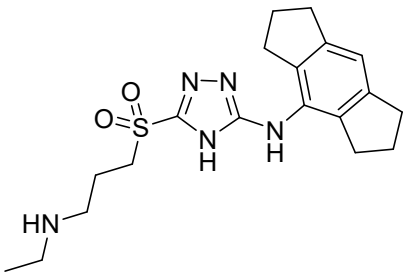
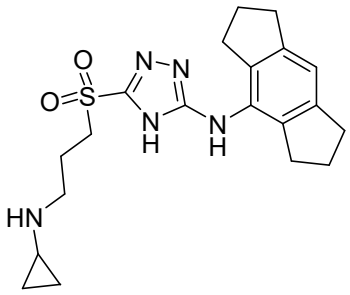
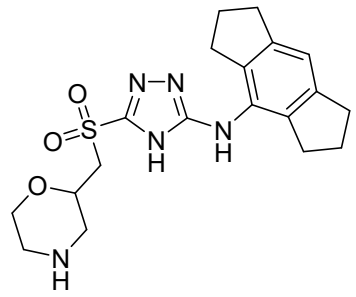
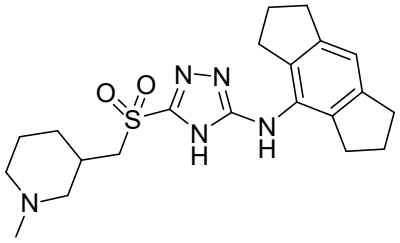
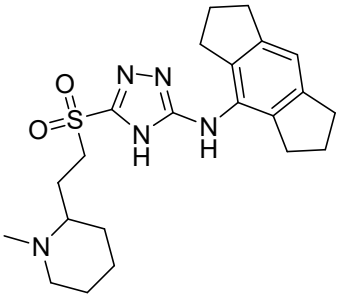
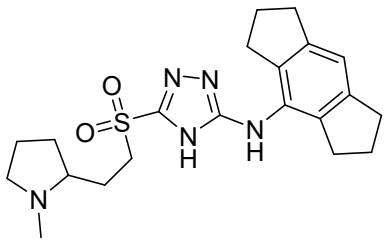
Un segundo aspecto de la invención proporciona un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

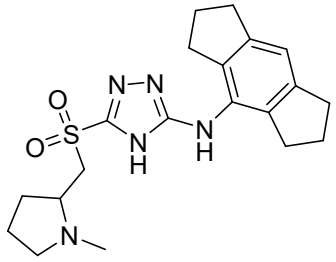
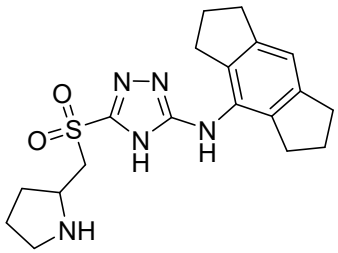
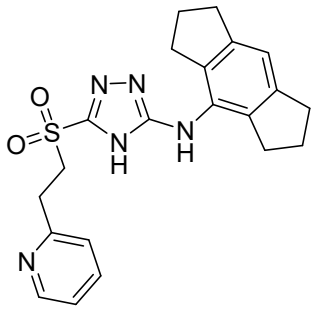
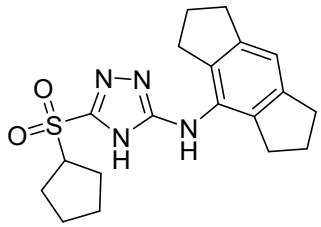
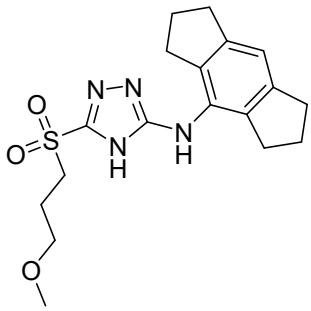
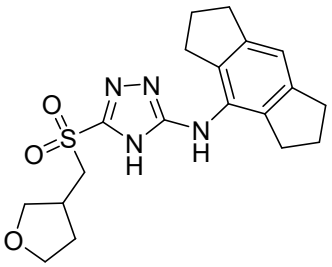
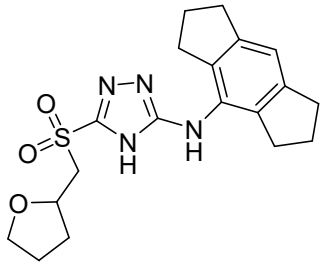
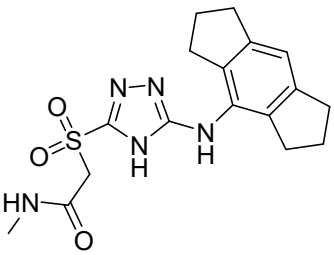
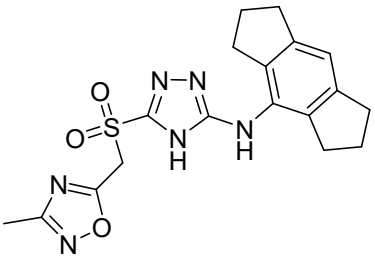
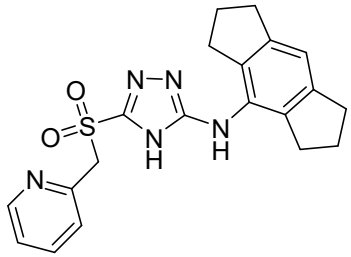
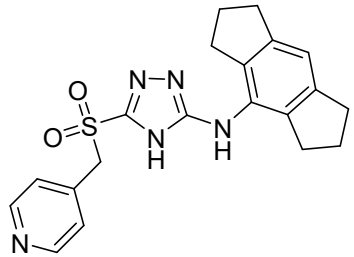
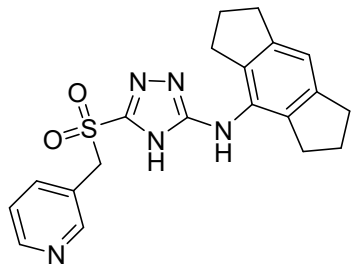
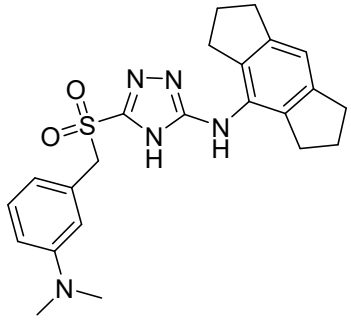

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

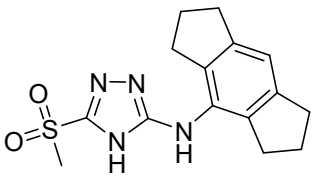
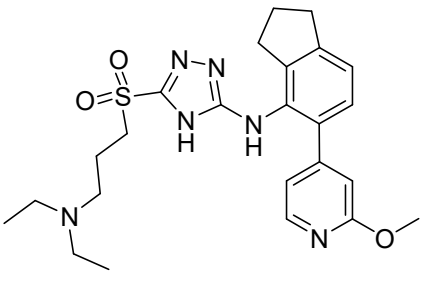

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

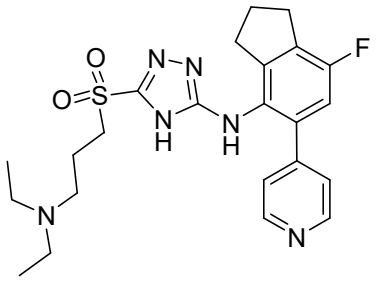
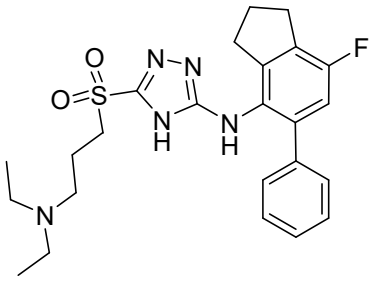
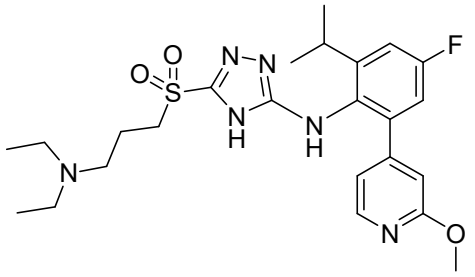
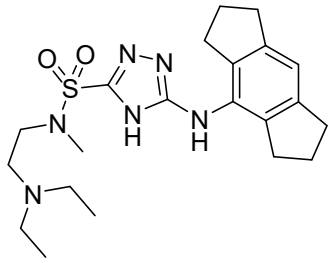
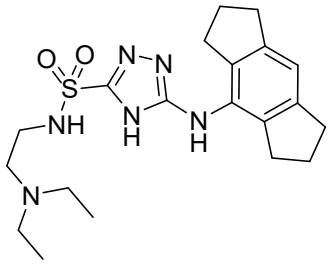
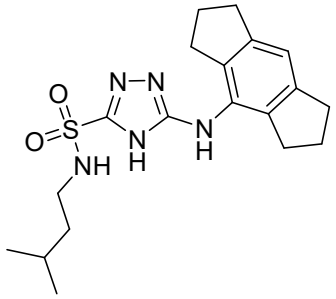
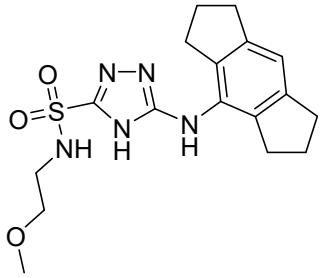
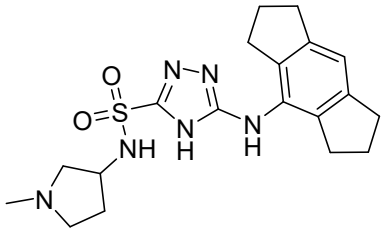
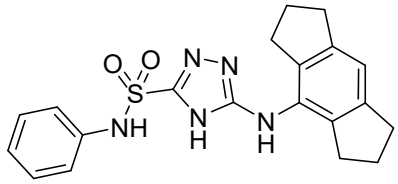
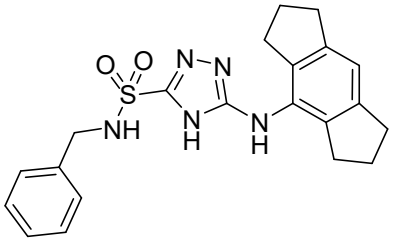
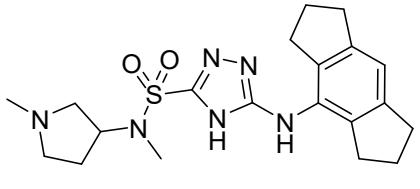

,

,

,

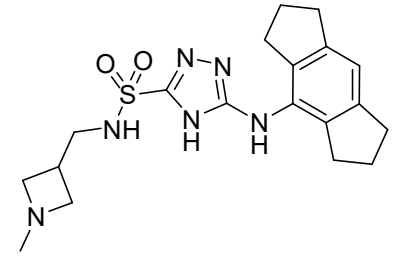
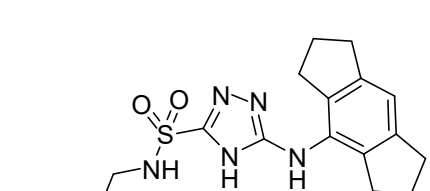
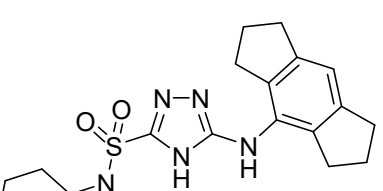

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


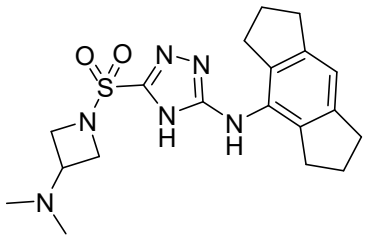
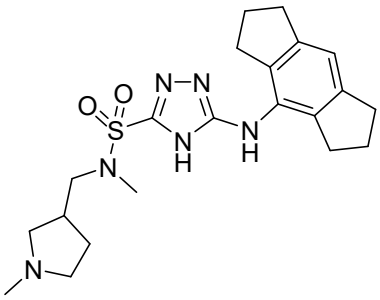
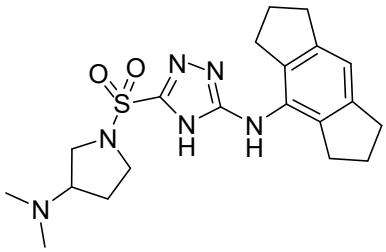
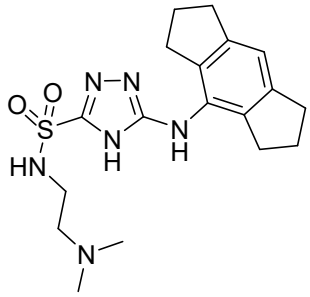
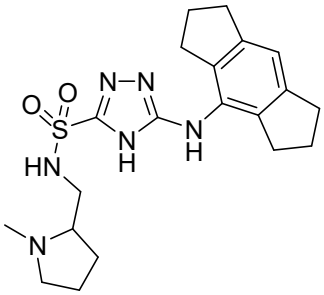
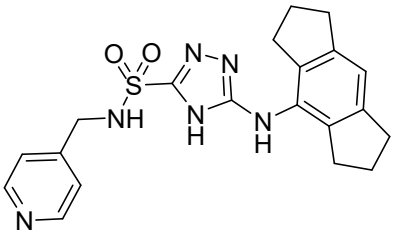
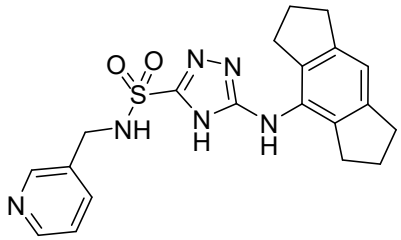
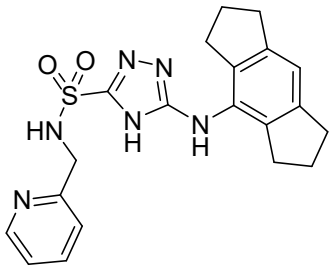
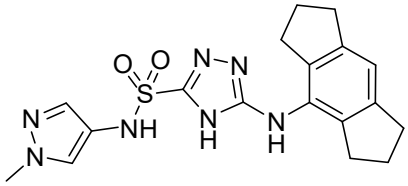
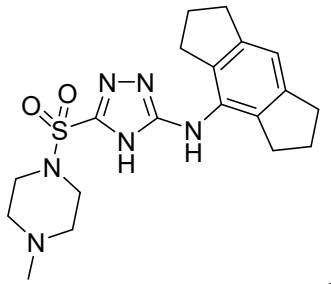
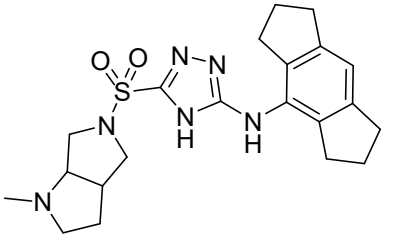
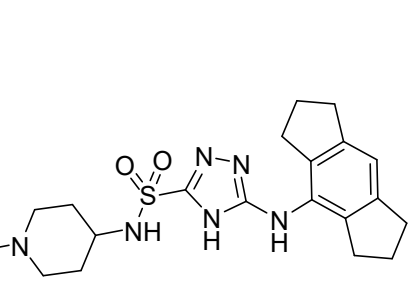
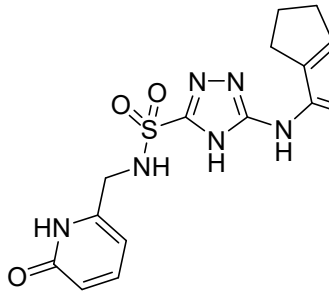
,

,

,

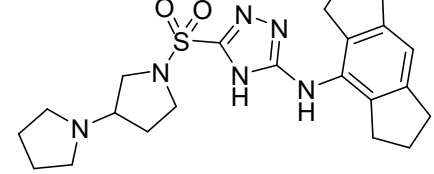

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

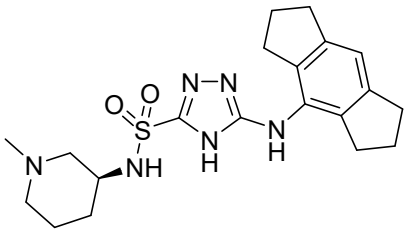
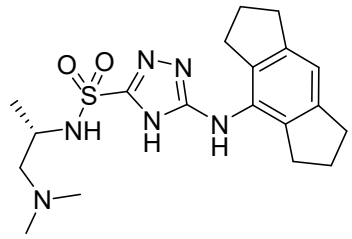
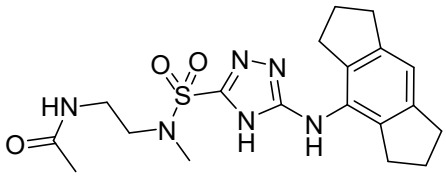
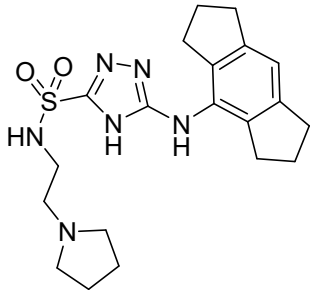
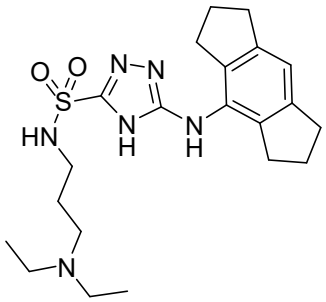
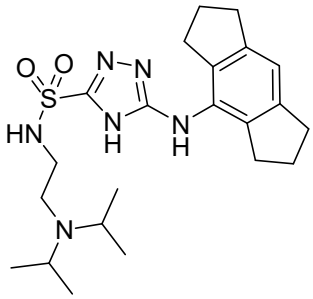
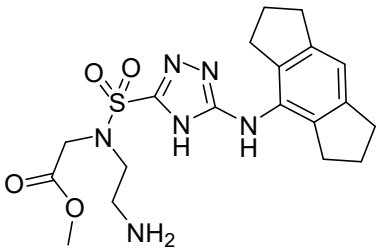
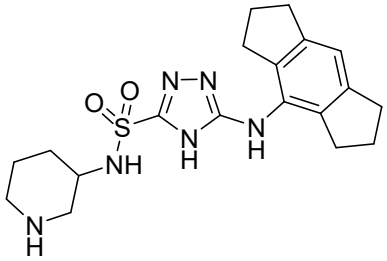
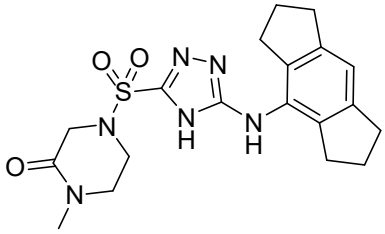
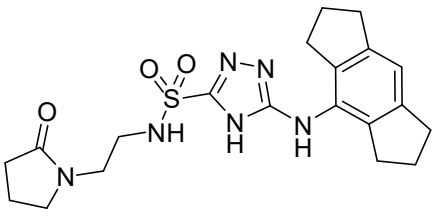
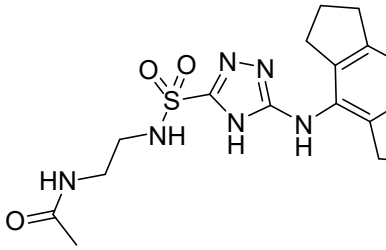

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

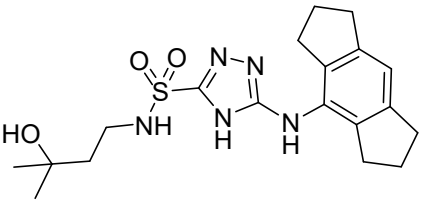
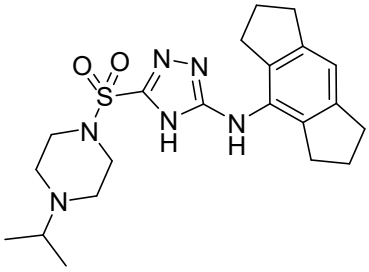
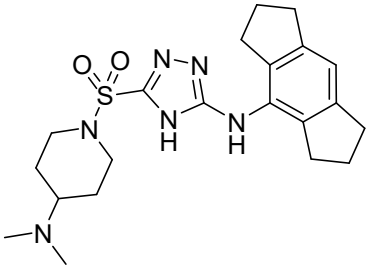
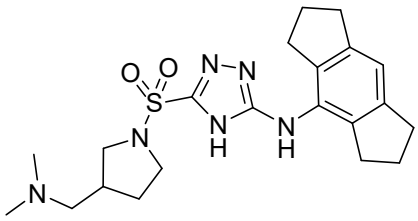
,

,

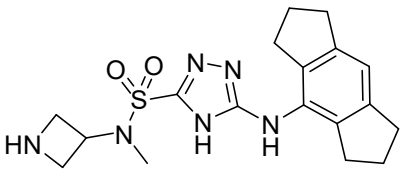
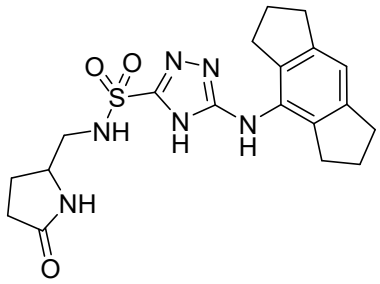
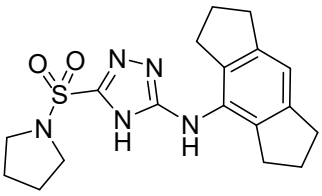
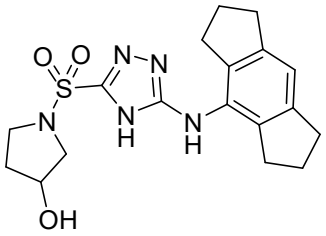
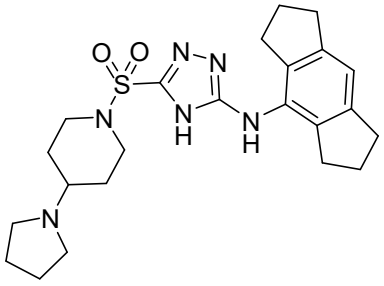
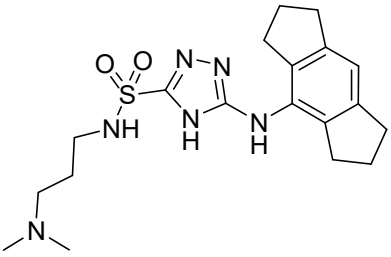
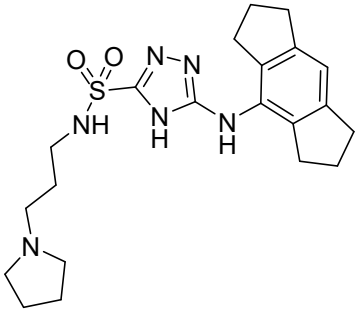
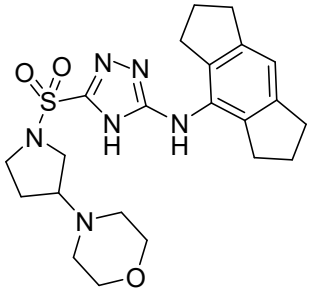
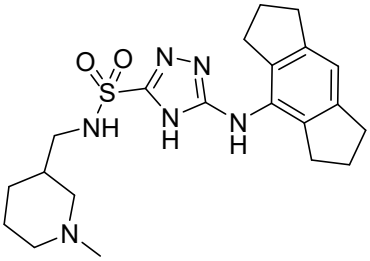
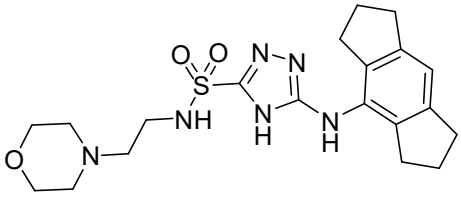
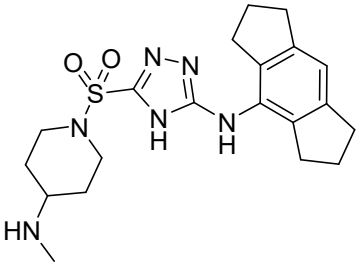
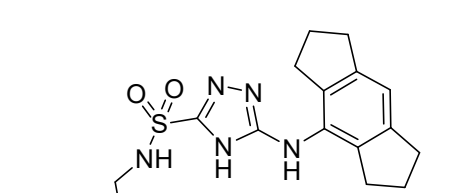
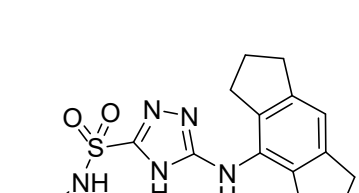
,

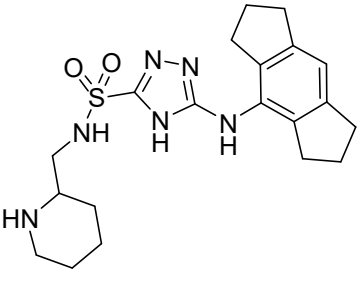
,

5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

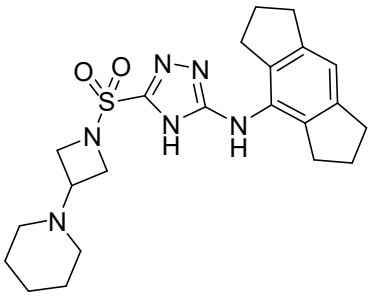
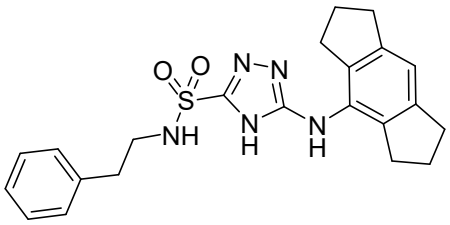
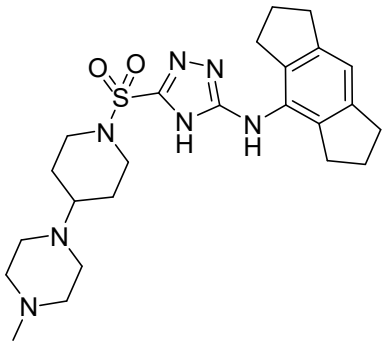
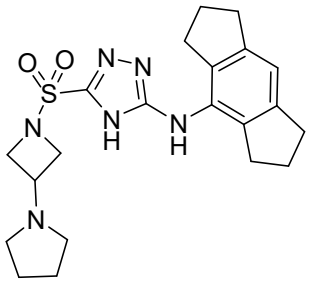
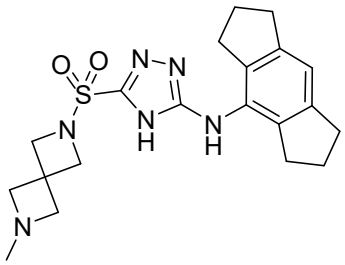
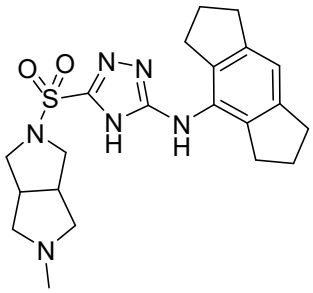
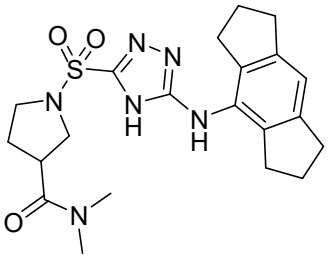
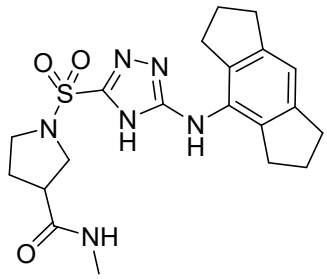
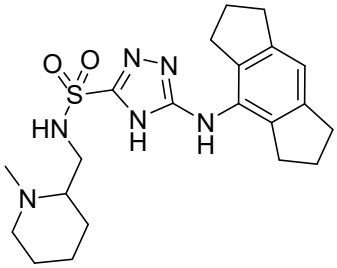
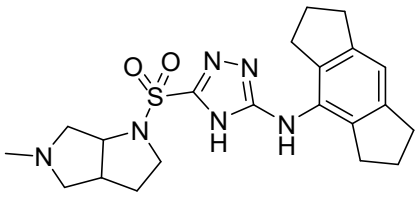
,

,

,

,

,

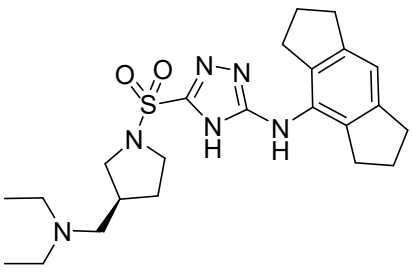

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

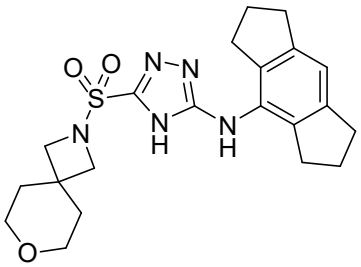
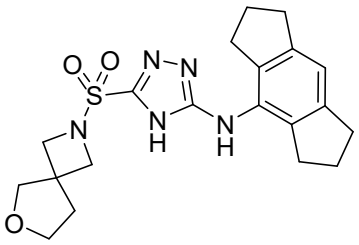
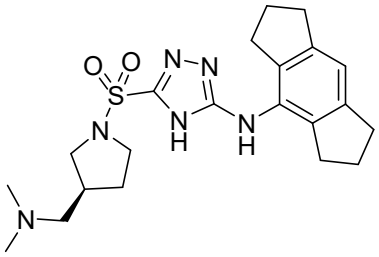

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

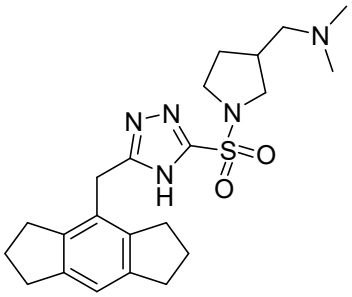
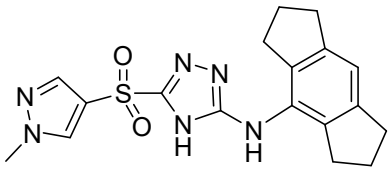
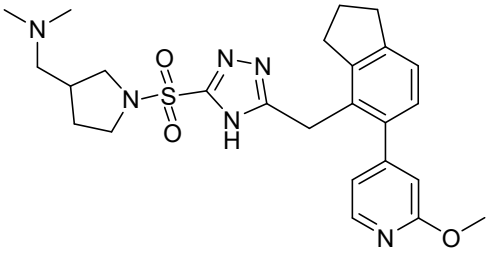

,

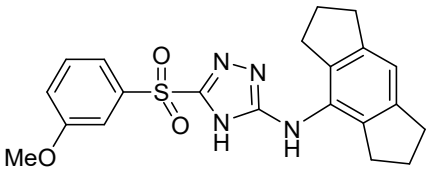
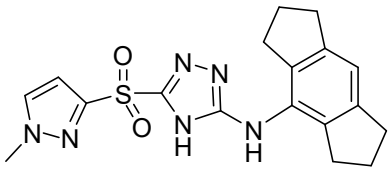
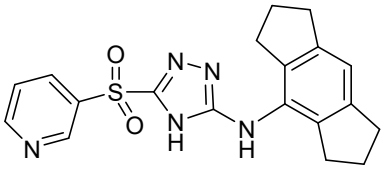
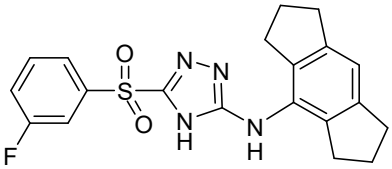
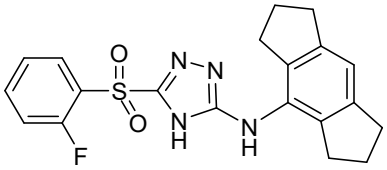
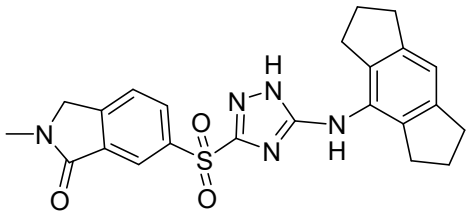
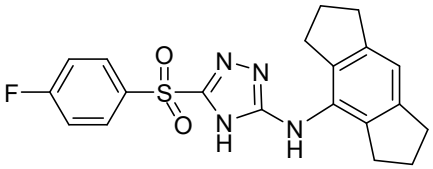
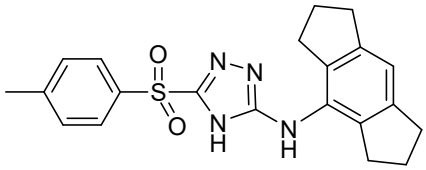
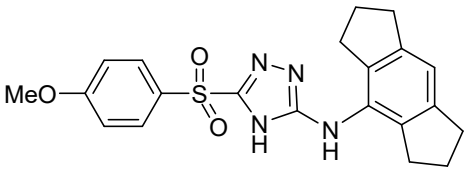
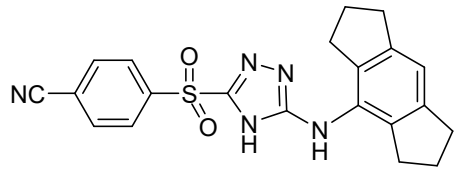
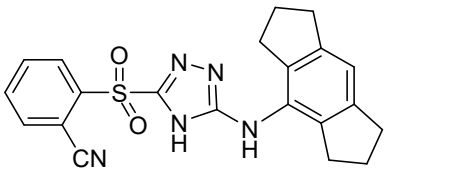
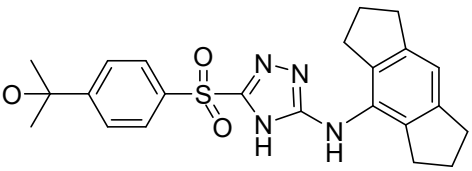
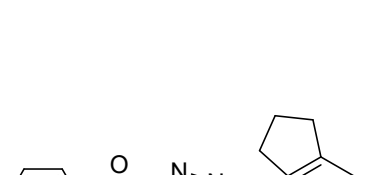
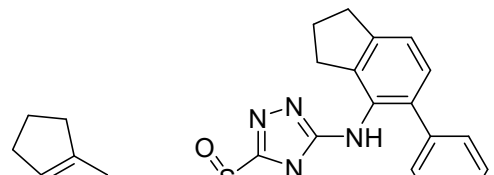
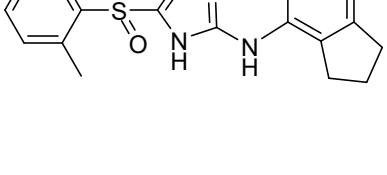
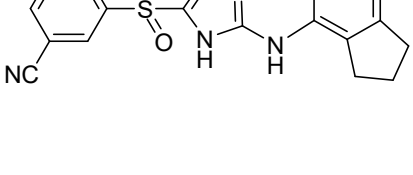
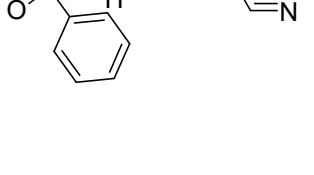
,

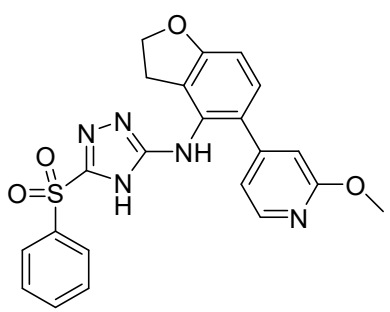
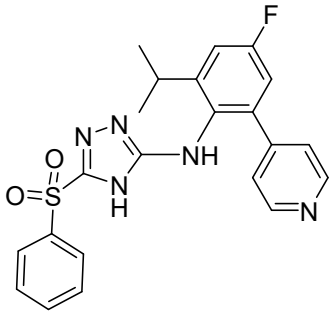
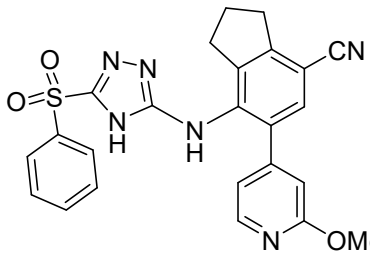
,

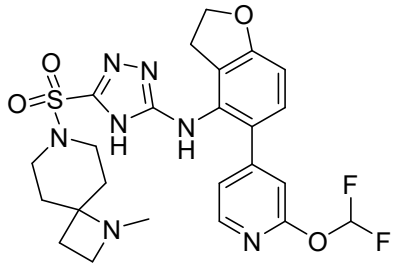
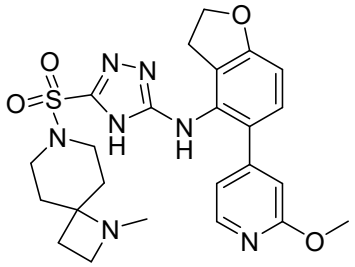
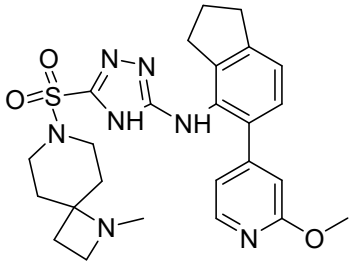
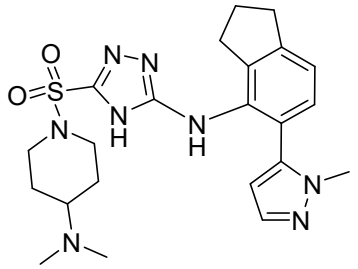
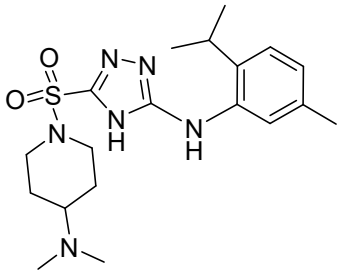
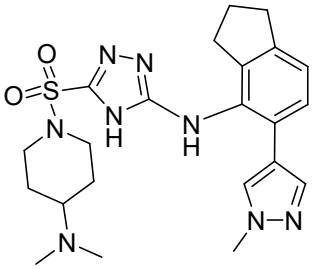
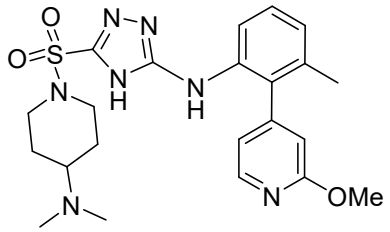
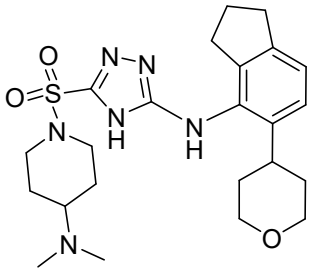
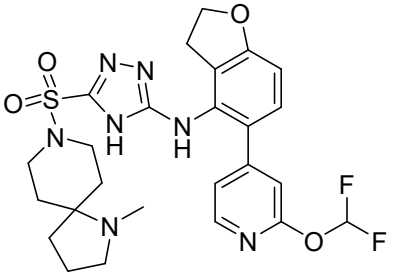
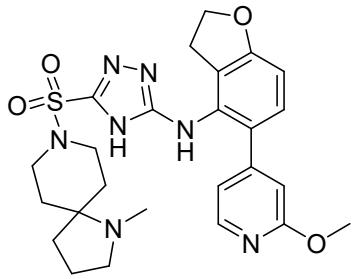
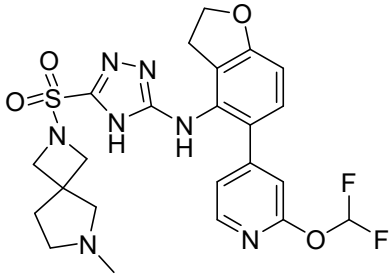
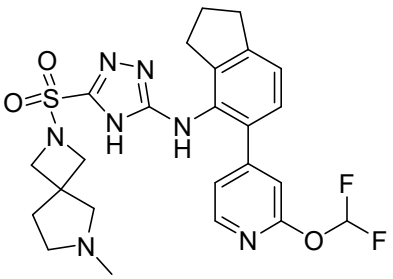
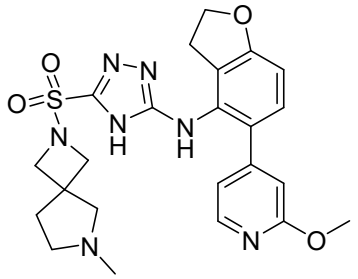
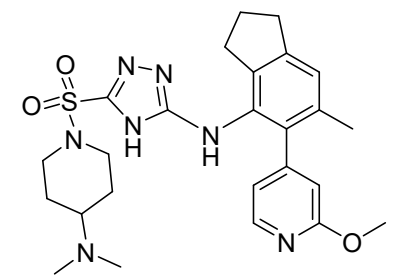
,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

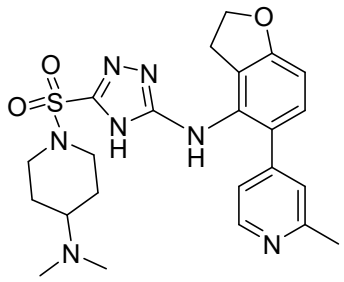
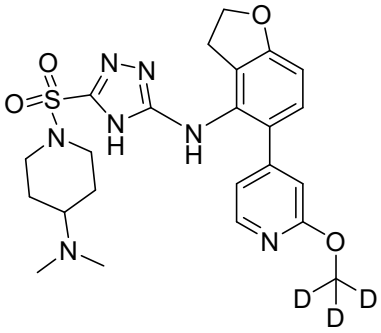
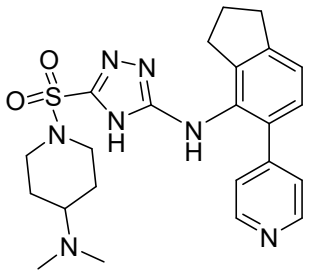
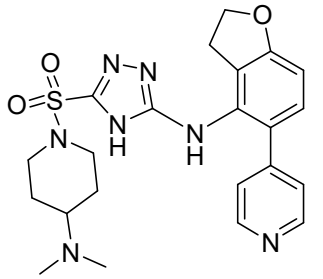
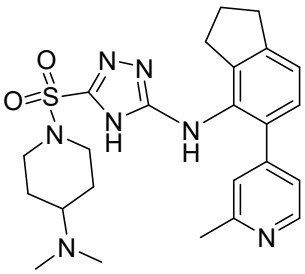
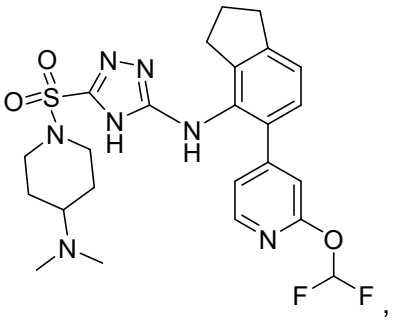
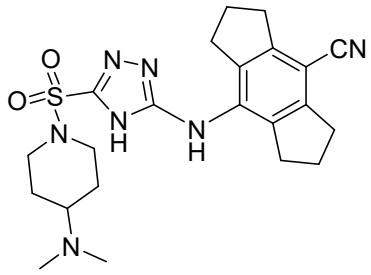
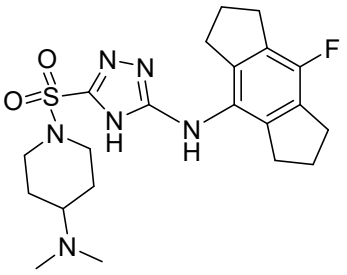
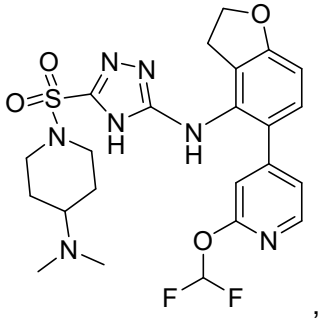
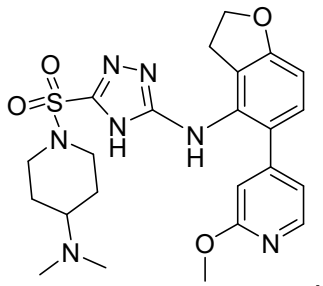
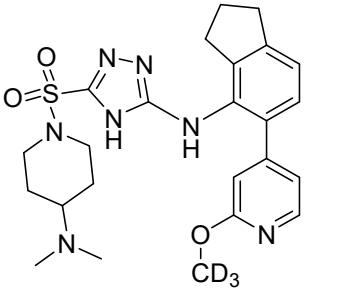
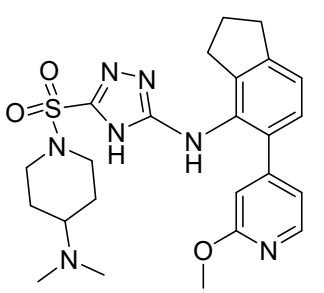
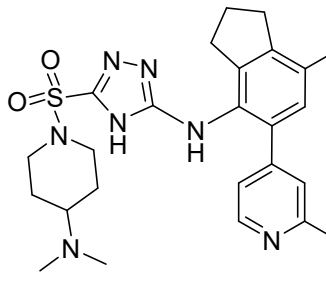
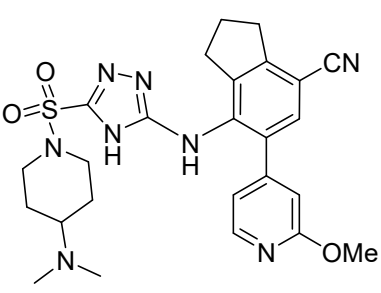
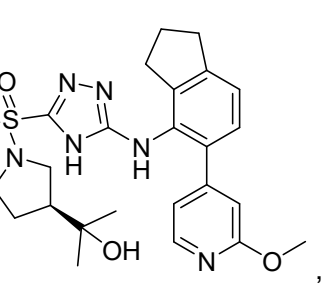

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

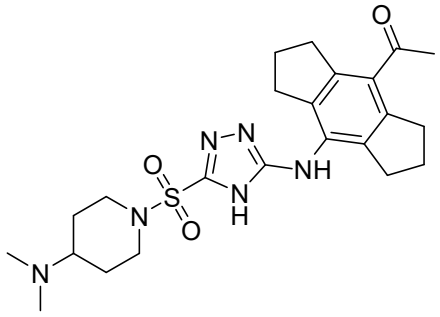
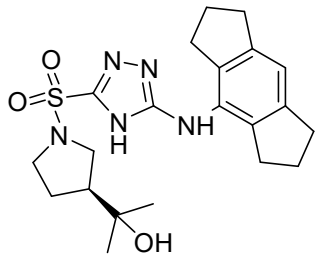
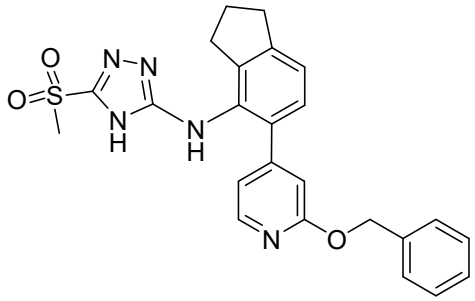
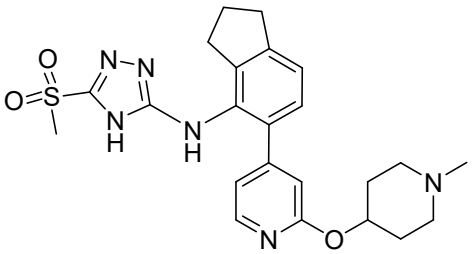
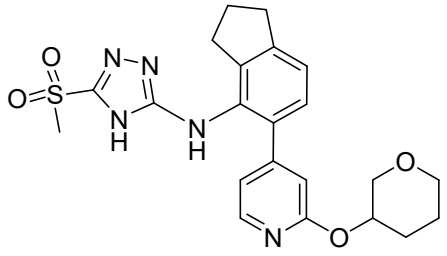
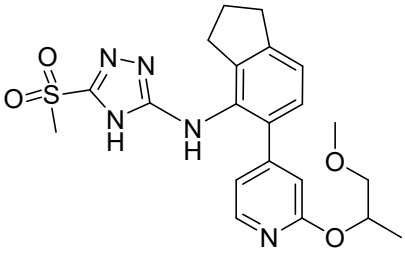
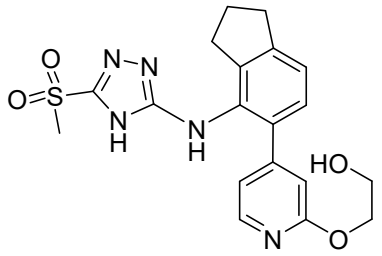
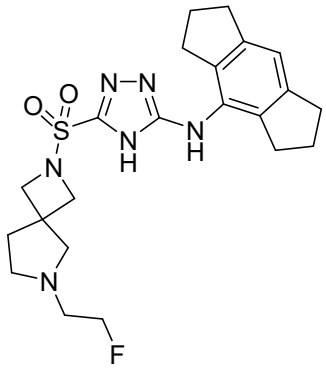
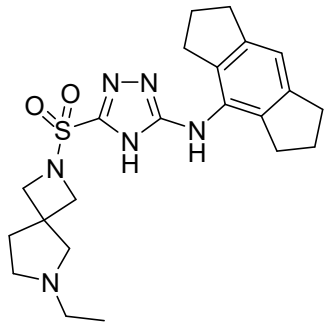
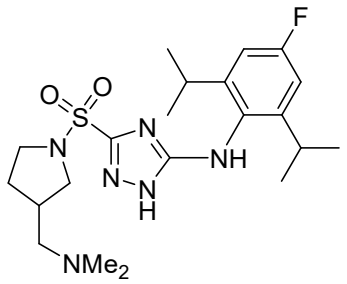
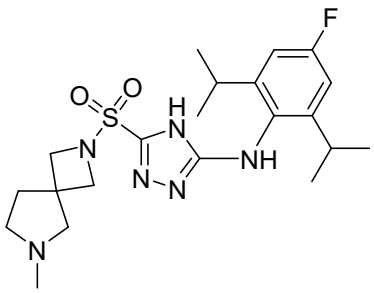
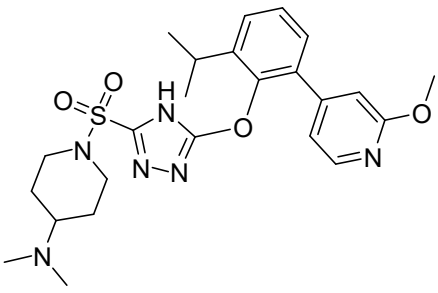
,

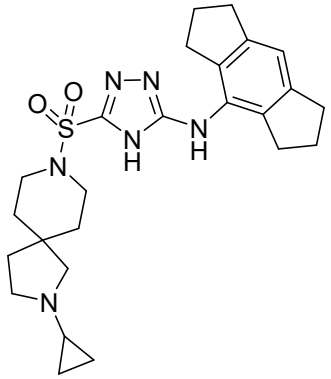
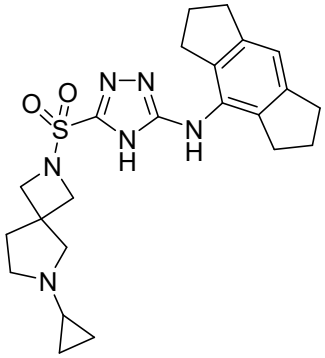
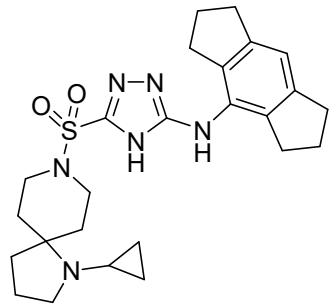
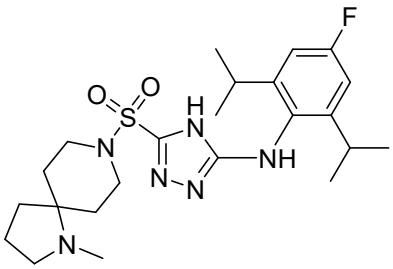
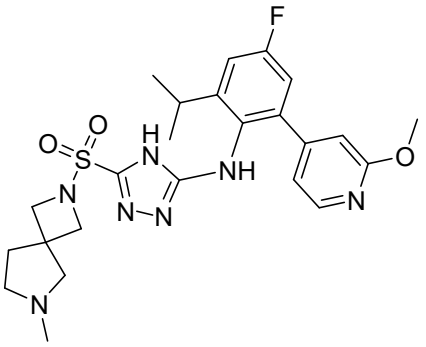
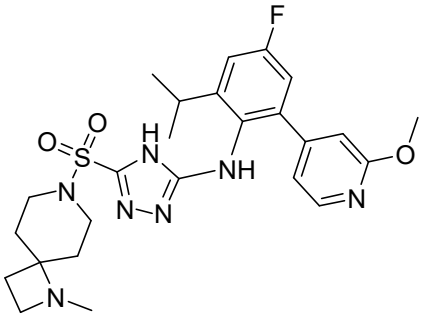
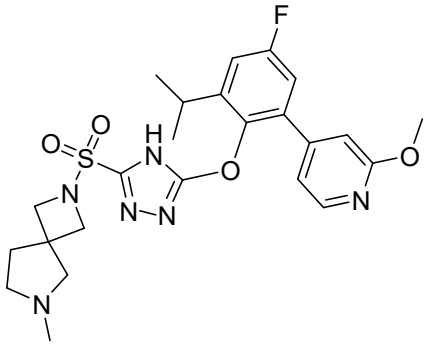
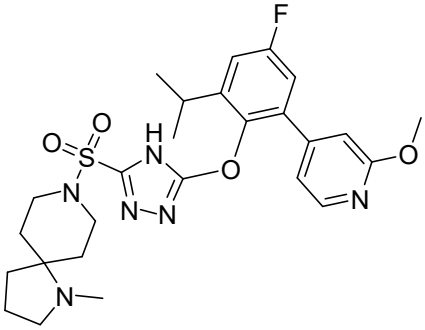
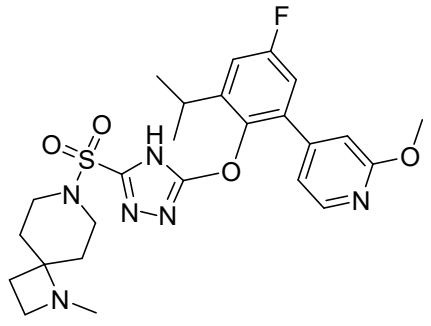

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

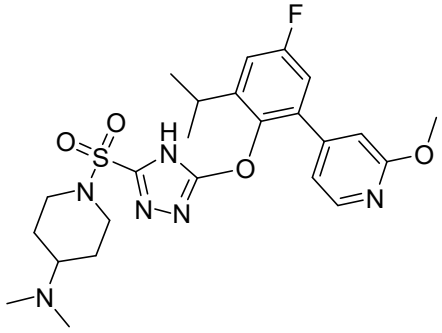
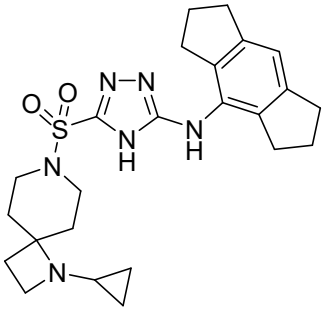
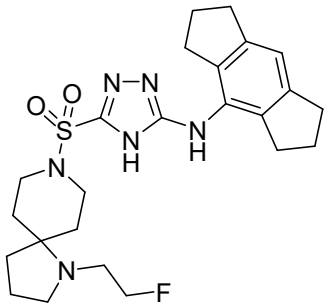
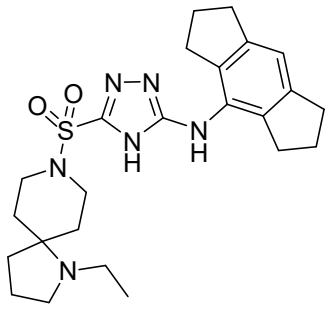
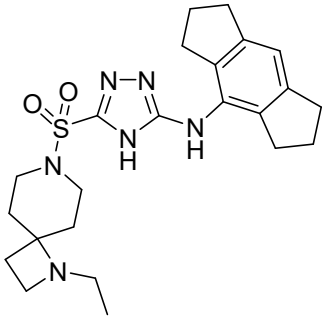
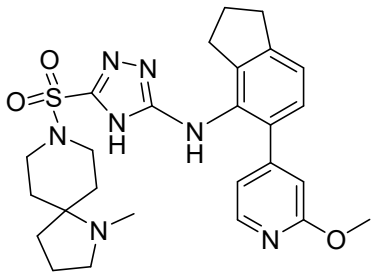
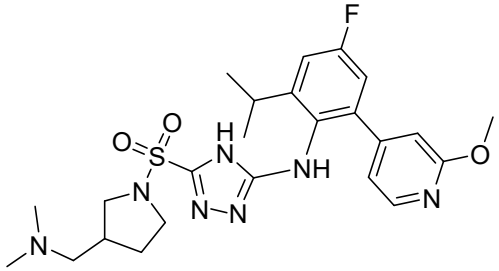
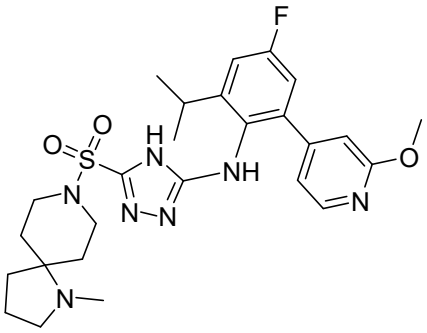
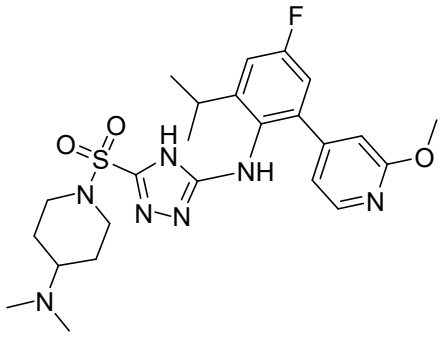
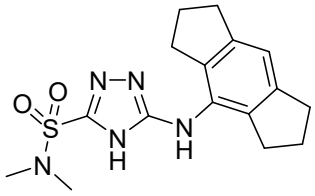
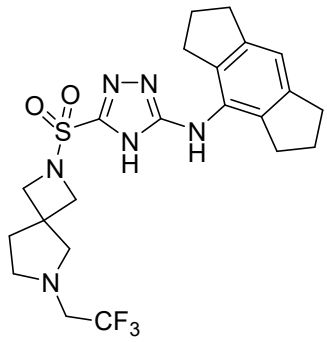
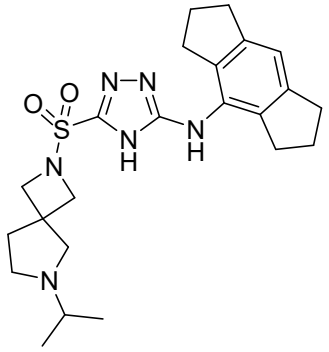
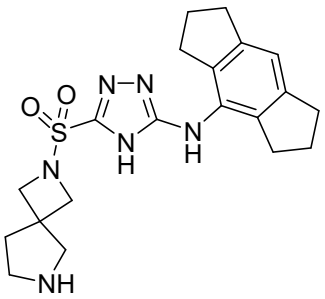
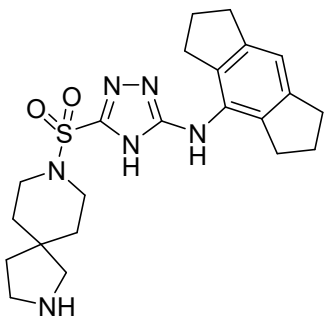
,

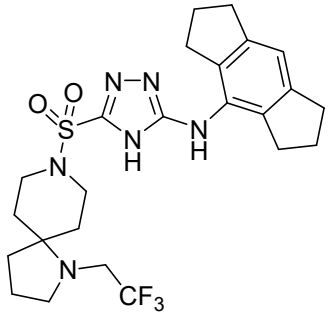
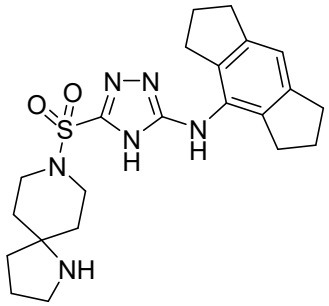
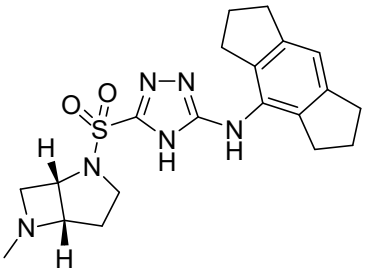
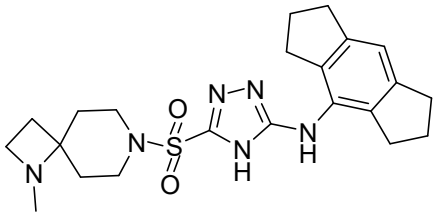
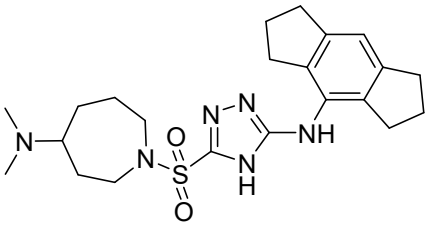
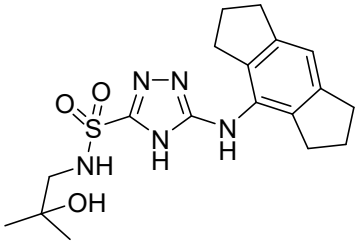
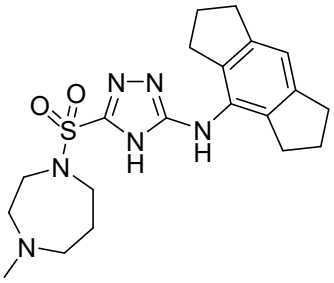
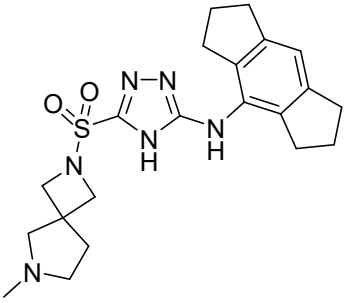
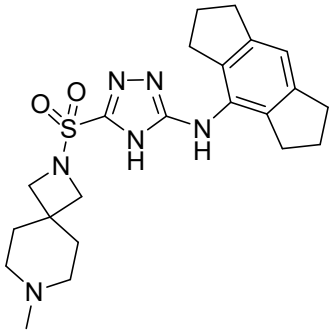
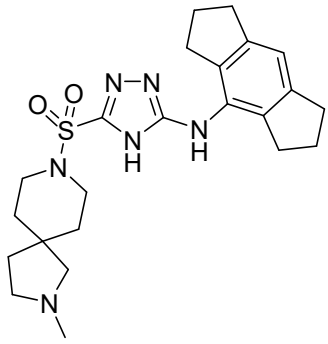
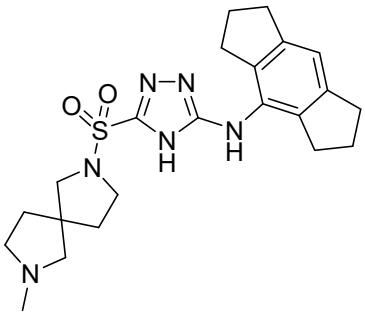
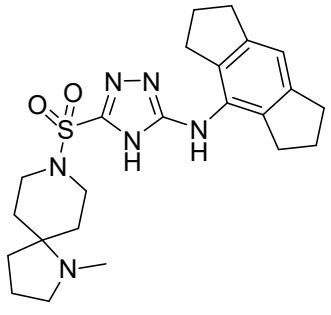
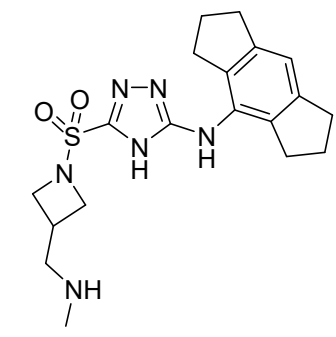
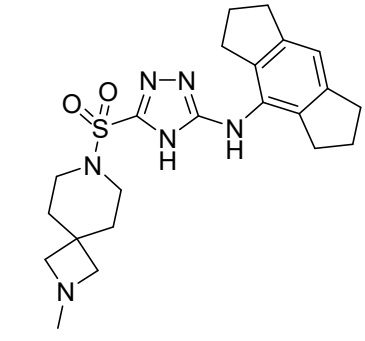
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

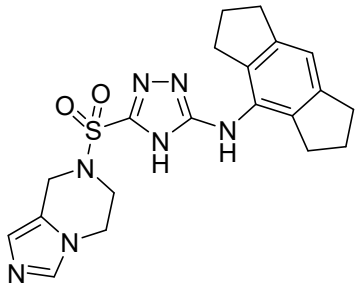
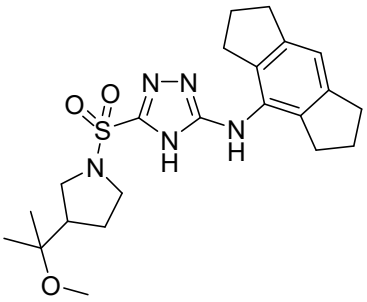
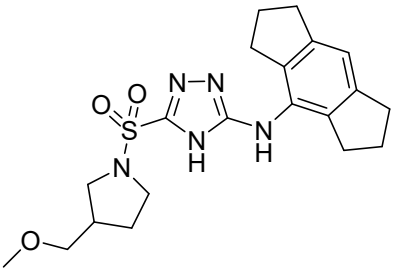
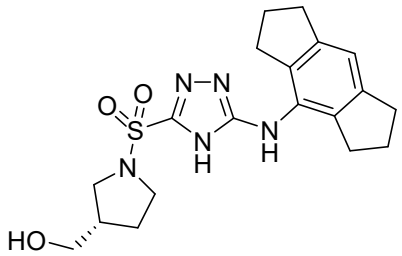
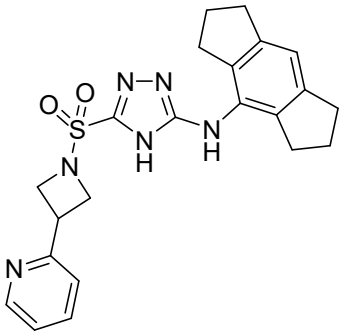
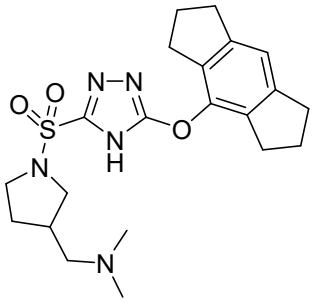
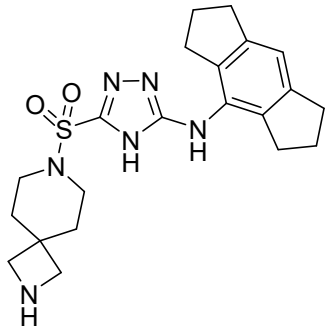
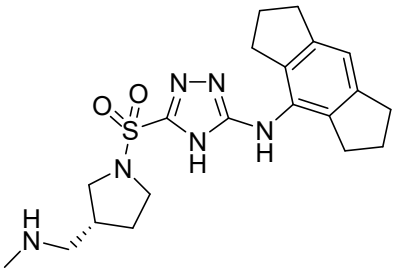
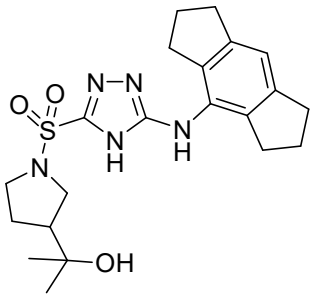
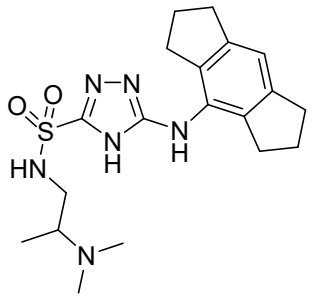
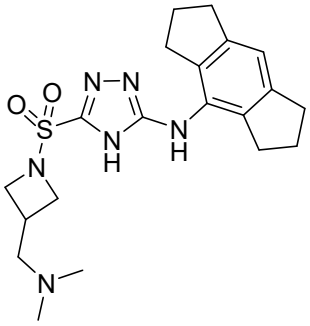
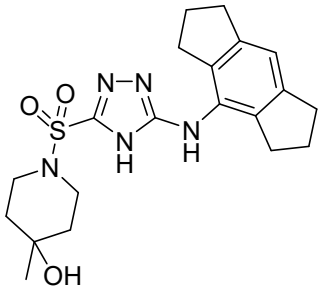
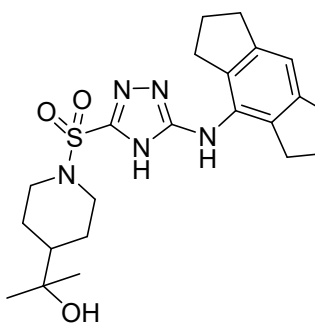
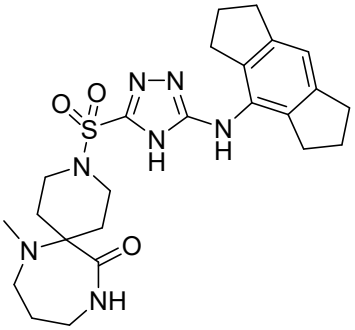
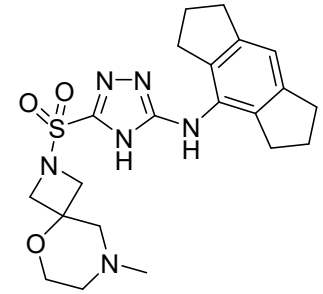

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

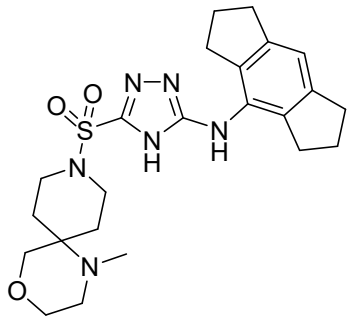
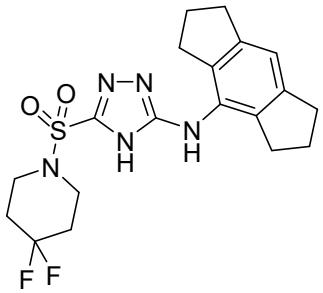
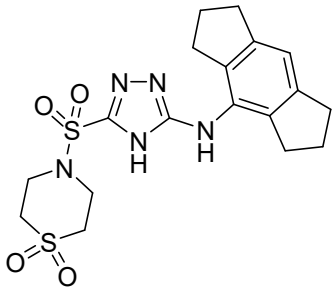
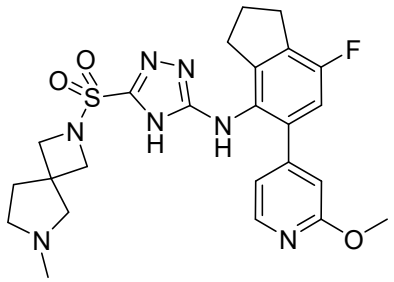
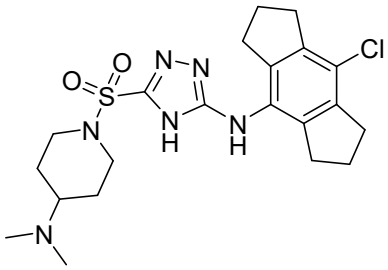
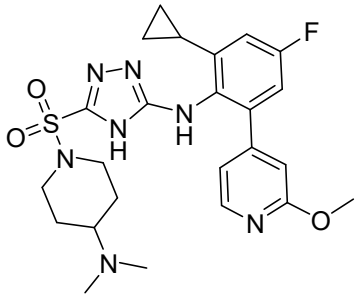
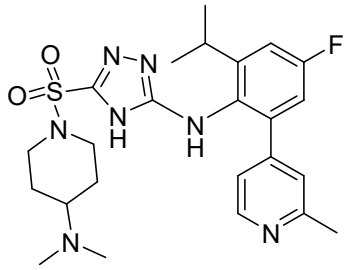
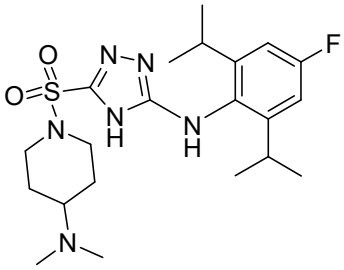
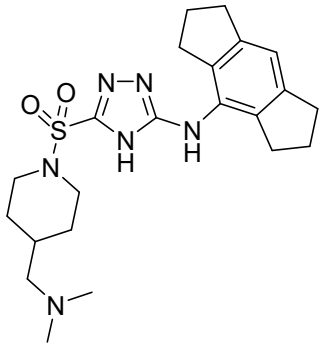
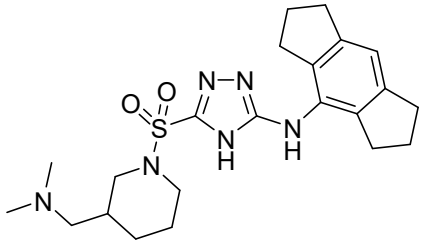
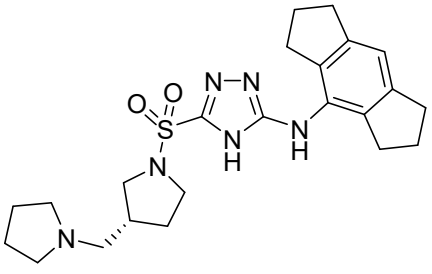
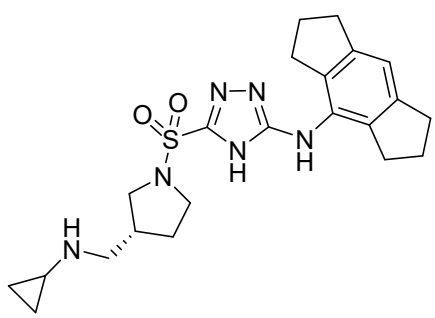
,
5

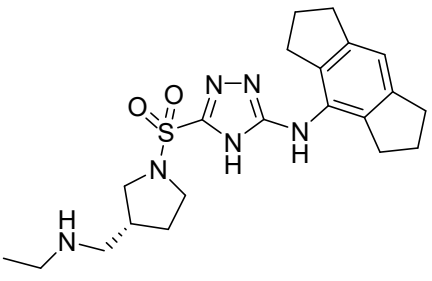

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

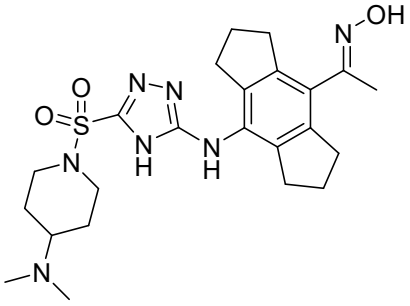
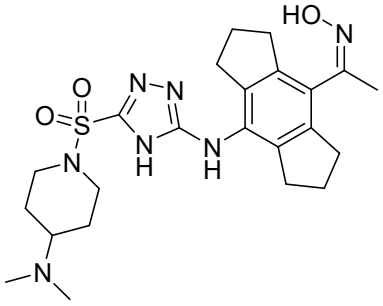
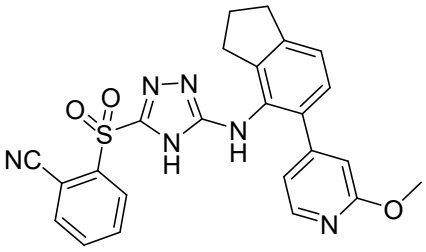
,

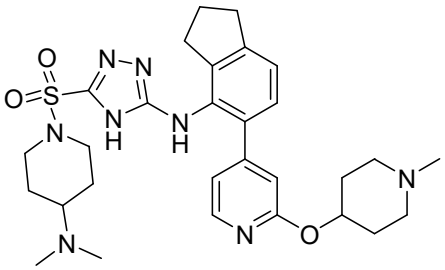
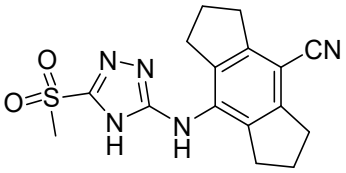
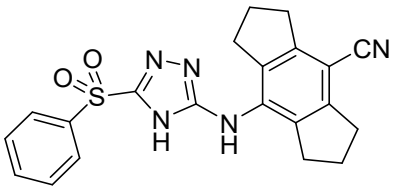
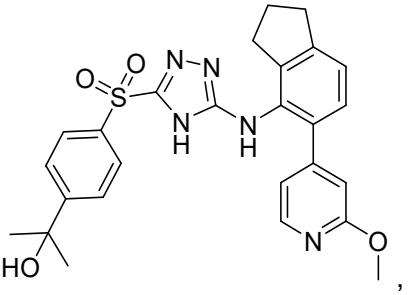
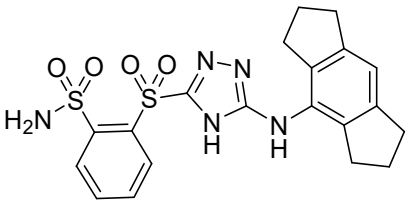
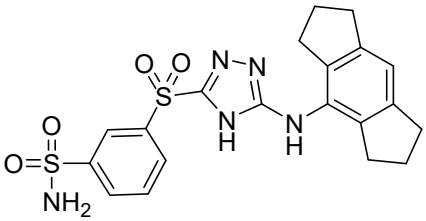
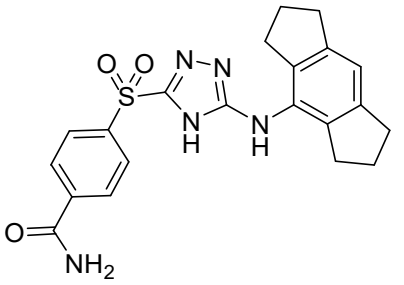
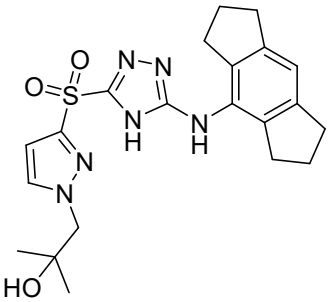
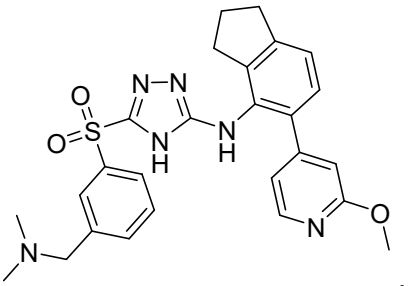
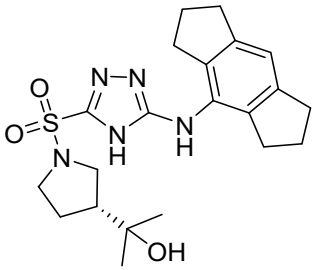
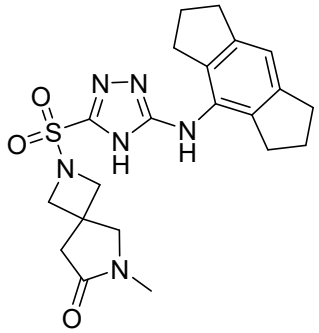
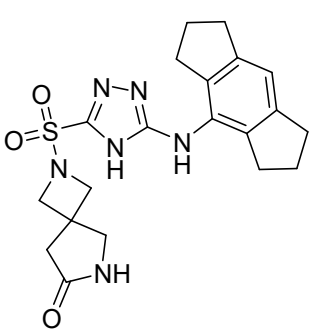

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

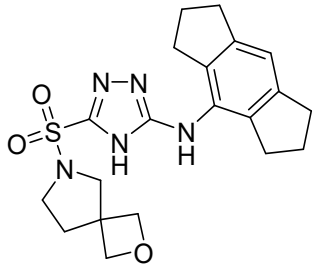
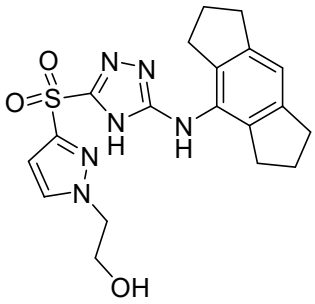
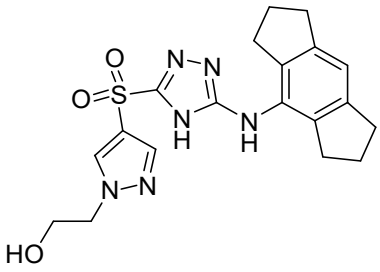

,

,

,

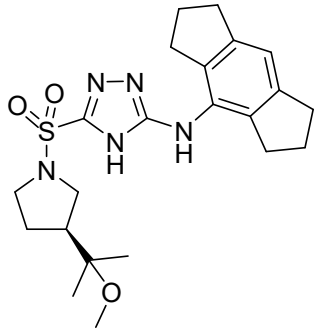
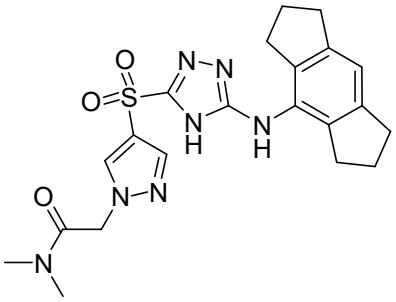
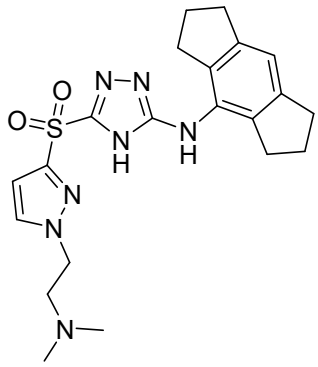
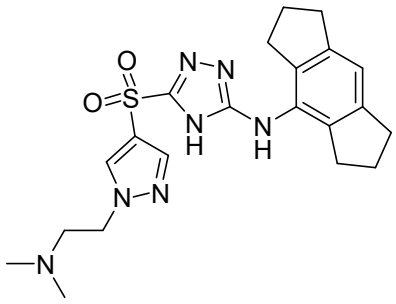
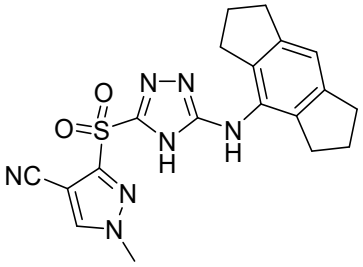
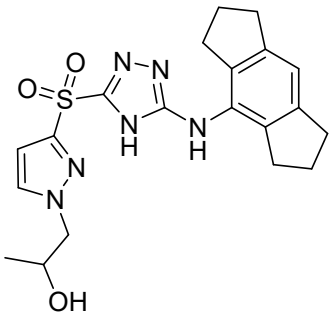
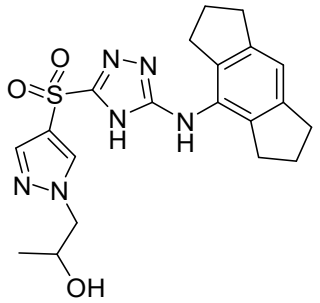
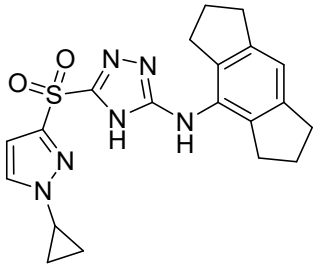
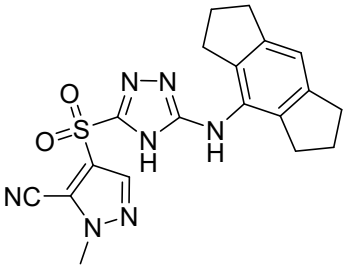
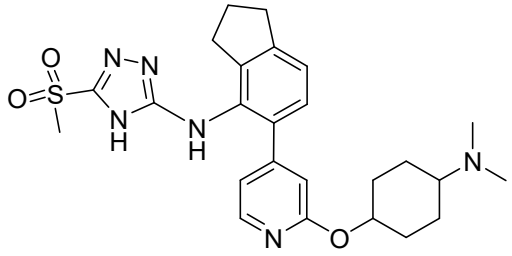
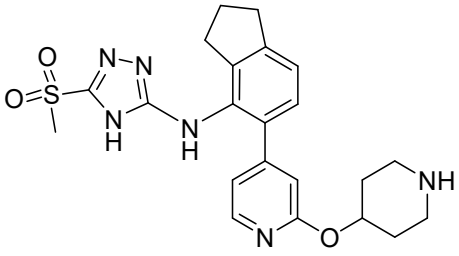
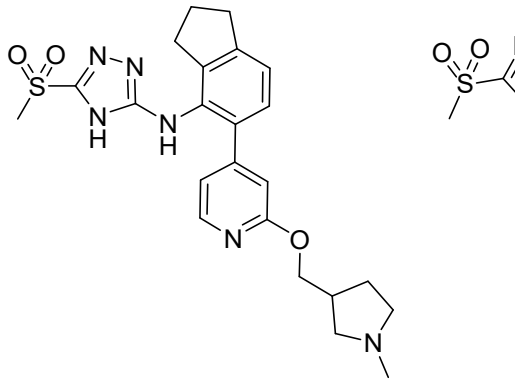
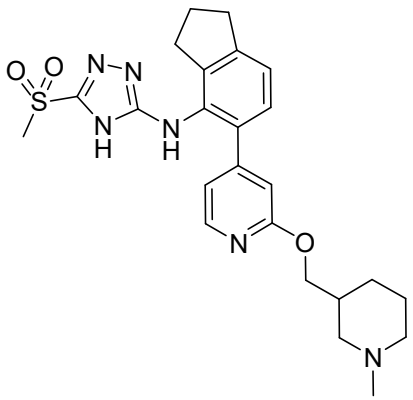
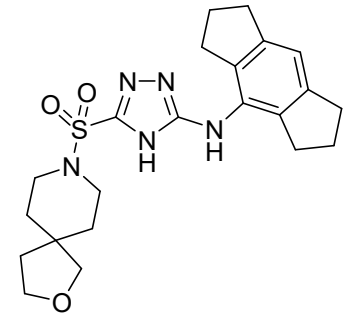

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

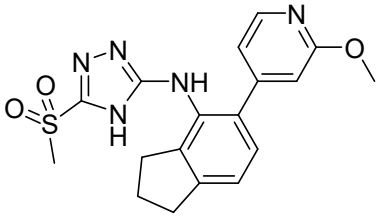
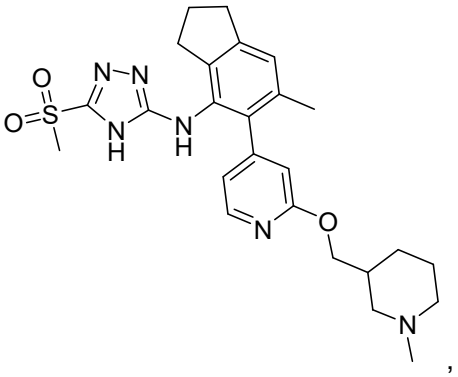
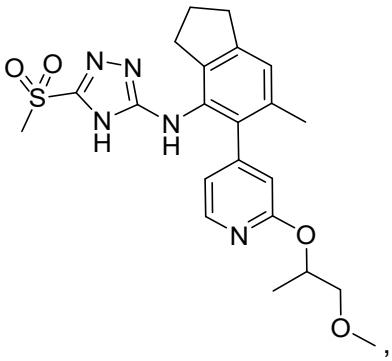
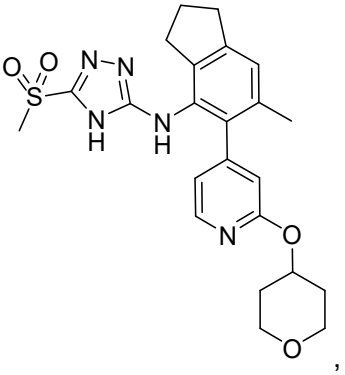
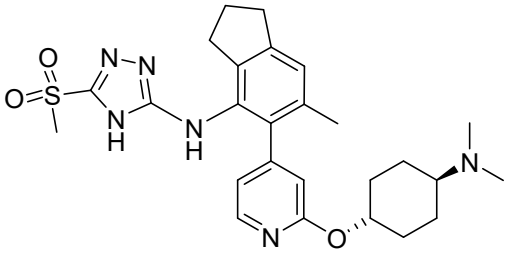
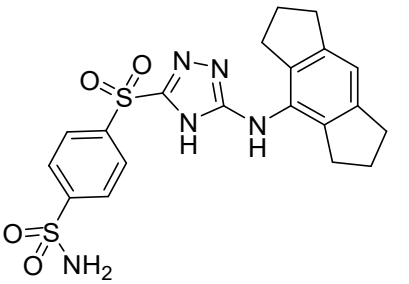
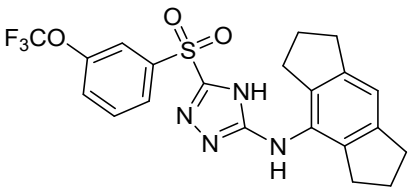
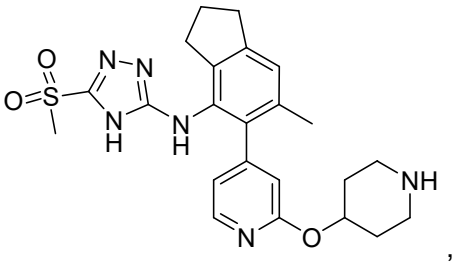
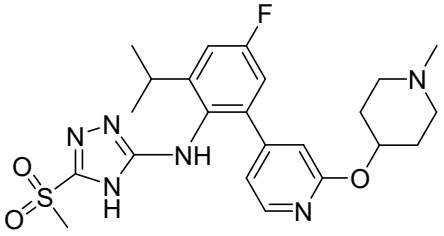
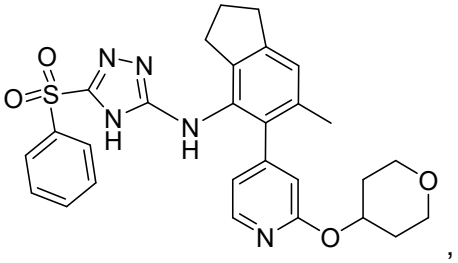
,

,

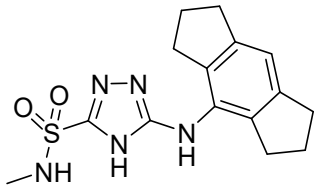
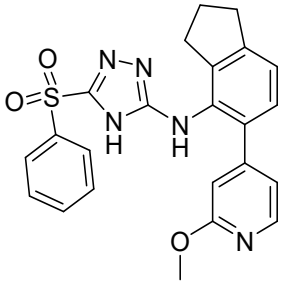
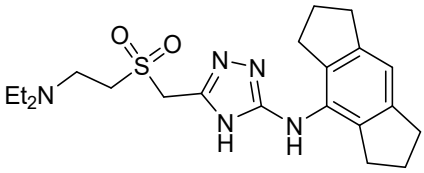
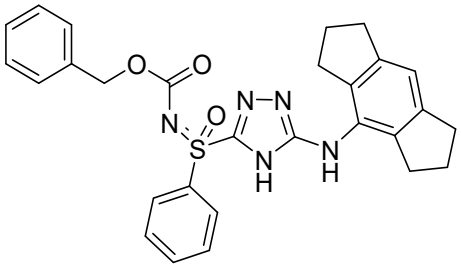
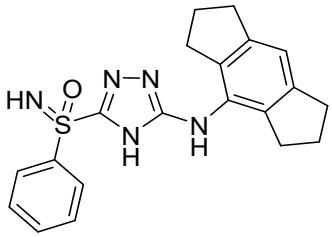

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5


,

,

,

y

.

Un tercer aspecto de la invención proporciona a una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de cualquier compuesto del primer y segundo aspecto de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse tanto en su forma de base libre como en su forma de sal de adición de ácido. A los fines de la invención, una “sal” de un compuesto de la presente incluye una sal de adición de ácido. Las sales de adición de ácido son preferentemente sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables con ácidos adecuados, que incluyen, de modo no taxativo, ácidos hidrohalogénicos (por ejemplo, ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídirco o yodhídrico) u otros ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido nítrico, perclórico, sulfúrico o fosfórico); o ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo, ácido propiónico, butírico, glicólico, láctico, mandélico, cítrico, acético, benzoico, salicílico, succínico, málico o hidroxisuccínico, tartárico, fumárico, maleico, hidroximaleico, múcico o galactárico, glucónico, pantoténico o pamoico), ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, toluen-p-sulfónico, naftalen-2-sulfónico o canforsulfónico) o aminoácidos (por ejemplo, ácido ornitínico, glutámico o aspártico). La sal de adición de ácido puede ser una sal de adición de mono, di, tri o multiácido. Una sal preferida es una sal de adición de ácido hidrohalogénico, sulfúrico, fosfórico u orgánico. Una sal preferida es una sal de adición de ácido clorhídrico.

Cuando un compuesto de la invención incluye un grupo de amonio cuaternario, el compuesto se utiliza típicamente en forma de sal. El contraión al grupo de amonio

cuaternario puede ser cualquier contraión no tóxico farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de contraiones adecuados incluyen las bases de conjugados de ácidos próticos tratados anteriormente con relación a las sales de adición de ácido.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse tanto en su forma de ácido libre como en su forma de sal. A los fines de la presente invención, una “sal” de un compuesto de la presente invención incluye una sal formada entre una funcionalidad de ácido prótico (tal como un grupo de ácido carboxílico) de un compuesto de la presente invención y un catión adecuado. Los cationes adecuados incluyen, de modo no taxativo, litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio. La sal puede ser una mono, di, tri o multisal. Preferentemente, la sal es una sal de mono o dilitio, sodio, potasio, magnesio, calcio o amonio. Más preferentemente, la sal es una sal de mono o disodio o una sal de mono o dipotasio.

Preferentemente, cualquier sal es una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica. Sin embargo, además de las sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen otras sales en la presente invención, dado que tienen el potencial de funcionar como intermedios en la purificación o preparación de otros elementos, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables, o son útiles para identificar, caracterizar o purificar la base o ácido libre.

Los compuestos y/o sales de la presente invención pueden ser anhidros o estar en forma de hidrato (por ejemplo, un hemihidrato, monohidrato, dihidrato o trihidrato) u otro solvato. Tales solvatos adicionales pueden formarse con solventes orgánicos comunes que incluyen, de modo no taxativo, solventes alcohólicos, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol.

En algunas modalidades de la presente invención, se proporcionan profármacos terapéuticamente inactivos. Los profármacos son compuestos que, cuando se administran a un sujeto tal como un ser humano, se convierten, de forma total o parcial, en un compuesto de la invención. En la mayoría de las modalidades, los profármacos son derivados químicos farmacológicamente inertes que pueden convertirse *in vivo* en las moléculas de fármaco activo para ejercer un efecto terapéutico. Cualquiera de los compuestos descritos en la presente puede administrarse como profármaco para aumentar la actividad, biodisponibilidad o estabilidad del compuesto o para alterar de otro modo las propiedades del compuesto. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen, de modo no taxativo, compuestos que pueden oxidarse, reducirse,

aminarse, desaminarse, hidroxilarse, deshidroxilarse, hidrolizarse, deshidrolizarse, alquilarse, desalquilarse, acilarse, desacilarse, fosforilarse y/o desfosforilarse para producir el compuesto activo. La presente invención también comprende sales y solvatos de dichos profármacos, tal como se describió anteriormente.

Los compuestos, sales, solvatos y profármacos de la presente invención pueden contener al menos un centro quiral. Los compuestos, sales, solvatos y profármacos, por lo tanto, pueden existir en al menos dos formas isoméricas. La presente invención comprende mezclas racémicas de los compuestos, sales, solvatos y profármacos de la presente invención, así como isómeros enantioméricamente enriquecidos y sustancialmente puros desde el punto de vista enantiomérico. A los fines de la presente invención, un isómero “sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico” de un compuesto comprende menos del 5 % de otros isómeros del mismo compuesto, más típicamente menos del 2 % y más típicamente menos del 0,5 % en peso.

Los compuestos, sales, solvatos y profármacos de la presente invención pueden contener cualquier isótopo estable que incluye, de modo no taxativo, ^{12}C, ^{13}C, ^{1}H, ^{2}H (D), ^{14}N, ^{15}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{19}F y ^{127}I, y cualquier radioisótopo que incluye, de forma no taxativa, ^{11}C, ^{14}C, ^{3}H (T), ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I.

Los compuestos, sales, solvatos y profármacos de la presente invención pueden estar en cualquier forma polimorfa o amorfa.

Un cuarto aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer o segundo aspecto de la invención, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del tercer aspecto de la invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en “Aulton’s Pharmaceutics - The Design and Manufacture of Medicines”, M. E. Aulton y K. M. G. Taylor, Churchill Livingstone Elsevier, 4.ª Ed., 2013.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen adyuvantes, diluyentes o portadores que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la invención son los que se emplean convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica e

incluyen, de modo no taxativo, azúcares, alcoholes de azúcar, almidones, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicerina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

En una modalidad, la composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención comprende un compuesto de la primera modalidad específica o de la segunda modalidad específica del primer aspecto de la invención, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

En una modalidad, la composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención comprende además uno o más agentes activos adicionales.

En una modalidad adicional, la composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención puede proporcionarse como una parte de un kit de partes, donde el kit de partes comprende la composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención y una o más composiciones farmacéuticas adicionales, donde la una o más composiciones farmacéuticas adicionales comprenden, cada una, un excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes activos adicionales.

Un quinto aspecto de la invención proporciona un compuesto del primer o segundo aspecto de la invención, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del tercer aspecto de la invención, o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención para usar en la medicina y/o para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección. Típicamente, el uso comprende la administración del compuesto, sal, solvato, profármaco o composición farmacéutica a un sujeto. En una modalidad, el uso comprende la coadministración de uno o más agentes activos adicionales.

En una modalidad del quinto aspecto de la invención, el compuesto es un compuesto de la primera modalidad específica o de la segunda modalidad específica del primer aspecto de la invención.

Tal como se usa en la presente, el término “tratamiento” hace referencia del mismo modo tanto a una terapia curativa como a la mejora o terapia paliativa. El término incluye obtener resultados fisiológicos favorables o deseados, que pueden o no establecerse de forma clínica. Los resultados clínicos deseados o favorables incluyen, de modo no taxativo, el alivio de los síntomas, la prevención de los síntomas, la reducción del alcance de la enfermedad, la estabilización de una afección (es decir, que no empeore), el retraso o enlentecimiento de la evolución/empeoramiento de una afección/síntomas, la mejora o paliación de la afección/síntomas y la remisión (ya sea total o parcial), ya sea detectable o no detectable. Tal como se usa en la presente, el término “paliación”, y variaciones de este, significa que la extensión y/o manifestaciones indeseables de una afección o síntoma fisiológico se disminuyen y/o se enlentece o alarga el transcurso de tiempo de la evolución, en comparación con la no administración de un compuesto, sal, solvato, profármaco o composición farmacéutica de la presente invención. El término “prevención”, tal como se usa en la presente en relación con una enfermedad, trastorno o afección, hace referencia a una terapia profiláctica o preventiva, así como a terapia para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno o afección. El término “prevención” incluye tanto evitar la aparición de la enfermedad, trastorno o afección, como retrasar la aparición de la enfermedad, trastorno o afección. Cualquier evasión estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) de la aparición, retraso de la aparición o reducción del riesgo, según se mide mediante un ensayo clínico controlado, puede considerarse prevención de la enfermedad, trastorno o afección. Los sujetos susceptibles a la prevención incluyen los que tienen un mayor riesgo de contraer una enfermedad, trastorno o afección, según se identifica mediante marcadores genéticos o bioquímicos. Típicamente, los marcadores genéticos o bioquímicos son adecuados para la enfermedad, trastorno o afección en consideración y pueden incluir, por ejemplo, biomarcadores inflamatorios, tales como la proteína reactiva C (CRP) proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) en el caso de inflamación; colesterol, triglicéridos, resistencia a la insulina y péptido C totales en el caso de NAFLD y NASH; y, más generalmente, IL1β e IL18 en caso de una enfermedad, trastorno o afección que responda a la inhibición de NLRP3.

Un sexto aspecto de la invención proporciona un compuesto del primer o segundo aspecto, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente eficaz del tercer aspecto, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección. Típicamente, el tratamiento o prevención comprende la administración del compuesto, sal, solvato, profármaco o medicamento a un sujeto. En una modalidad, el

tratamiento o prevención comprende la coadministración de uno o más agentes activos adicionales.

Un séptimo aspecto de la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde el método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto del primer o segundo aspecto, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del tercer aspecto, o una composición farmacéutica del cuarto aspecto para tratar o prevenir de este modo la enfermedad, trastorno o afección. En una modalidad, el método comprende además la etapa de coadministrar una cantidad eficaz de uno o más agentes activos adicionales. Típicamente, la administración se realiza a un sujeto que lo necesite.

Un octavo aspecto de la invención proporciona un compuesto del primer o segundo aspecto de la invención, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del tercer aspecto de la invención, o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo, donde el individuo tiene una mutación de línea germinal o no silenciosa somática en NLRP3. La mutación puede ser, por ejemplo, una ganancia de función u otra mutación que tenga como resultado un aumento de la actividad de NLRP3. Típicamente, el uso comprende la administración del compuesto, sal, solvato, profármaco o composición farmacéutica al individuo. En una modalidad, el uso comprende la coadministración de uno o más agentes activos adicionales. El uso también puede comprender el diagnóstico de un individuo que tenga una mutación de línea germinal o somática no silenciosa en NLRP3, donde el compuesto, sal, solvato, profármaco o composición farmacéutica se administra a un individuo en función de un diagnóstico positivo de la mutación. Típicamente, la identificación de la mutación en NLRP3 del individuo puede ser a través de cualquier medio genético o bioquímico adecuado.

Un noveno aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto del primer o segundo aspecto, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente eficaz del tercer aspecto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo, donde el individuo tiene una mutación de línea germinal o somática no silenciosa en NLRP3. La mutación puede ser, por ejemplo, una ganancia de función u otra mutación que tenga como resultado un aumento de la actividad de NLRP3. Típicamente, el tratamiento o prevención comprende la administración del compuesto, sal, solvato, profármaco o medicamento al individuo. En una modalidad, el

tratamiento o prevención comprende la coadministración de uno o más agentes activos adicionales. El tratamiento o prevención también pueden comprender el diagnóstico de un individuo que tiene una mutación de línea germinal o somática no silenciosa en NLRP3, donde el compuesto, sal, solvato, profármaco o medicamento se le administra a un individuo en función de un diagnóstico positivo de la mutación. Típicamente, la identificación de la mutación en NLRP3 del individuo puede ser a través de cualquier medio genético o bioquímico adecuado.

Un décimo aspecto de la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, donde el método comprende las etapas de diagnosticar a un individuo con una mutación de línea germinal o somática no silenciosa en NLRP3, y administrar una cantidad eficaz de un compuesto del primer o segundo aspecto, una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del tercer aspecto, o una composición farmacéutica del cuarto aspecto, al individuo con diagnóstico positivo, para tratar o prevenir de este modo la enfermedad, trastorno o afección. En una modalidad, el método comprende además la etapa de coadministrar una cantidad eficaz de uno o más agentes activos adicionales. Típicamente, la administración se realiza a un sujeto que lo necesite.

En modalidades generales, la enfermedad, trastorno o afección puede ser una enfermedad, trastorno o afección del sistema inmunitario, el sistema cardiovascular, el sistema endócrino, el tracto gastrointestinal, el sistema renal, el sistema hepático, el sistema metabólico, el sistema respiratorio, el sistema nervioso central, puede ser un cáncer u otra neoplasia maligna y/o puede ser provocado por un patógeno o estar asociado con este.

Cabe destacar que dichas modalidades generales definidas de acuerdo con categorías amplias de enfermedades, trastornos y afecciones no son mutuamente excluyentes. A este respecto, cualquier enfermedad, trastorno o afección en particular puede clasificarse según más de una de las modalidades generales que anteceden. Un ejemplo no taxativo es la diabetes tipo I, que es una enfermedad autoinmunitaria y una enfermedad del sistema endócrino.

En una modalidad del quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la invención, la enfermedad, trastorno o afección no responde a la inhibición de NLRP3. Tal como se usa en la presente, la expresión “inhibición de NLRP3” hace referencia a la reducción total o parcial del nivel de actividad de NLRP3 e incluye, por ejemplo, la inhibición

de NLRP3 activa y/o la inhibición de la activación de NLRP3.

Existe evidencia de un papel de IL-18 e IL-1 inducida por NLRP3 en las respuestas inflamatorias que se producen en conexión con una multitud de diferentes trastornos o como resultado de estos (Menu et ál., Clinical and Experimental Immunology, 166: 1-15, 2011; Strowig et ál., Nature, 481:278-286, 2012).

La NLRP3 se ha relacionado con una cantidad de enfermedades autoinflamatorias, lo que incluye fiebre mediterránea familiar (FMF, por sus siglas en inglés), síndrome periódico asociado con el receptor de TNF (TRAPS, por sus siglas en inglés), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica (HIDS, por sus siglas en inglés), artritis piogénica, pioderma gangrenoso y acné (PAPA, por sus siglas en inglés), síndrome de Sweet, osteomielitis no bacteriana crónica (CNO, por sus siglas en inglés) y acné común (Cook et ál., Eur. J. Immunol., 40: 595–653, 2010). En particular, se halló que las mutaciones de NLRP3 son responsables por un conjunto de enfermedades autoinflamatorias raras conocidas como CAPS (Ozaki et él., J. Inflammation Research, 8:15-27, 2015; Schroder et ál., Cell, 140: 821-832, 2010; y Menu et ál., Clinical and Experimental Immunology, 166: 1–15, 2011). Las CAPS son enfermedades hereditarias caracterizadas por inflamación y fiebre recurrente, y están constituidas por tres trastornos autoinflamatorios que forman un continuo clínico. Estas enfermedades, en orden ascendente de gravedad, son el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS, por sus siglas en inglés), síndrome de Muckle-Wells (MWS, por sus siglas en inglés) y síndrome articular neurológico cutáneo infantil crónico (CINCA, por sus siglas en inglés; también llamado enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal, NOMID, por sus siglas en inglés) y se ha observado que todas tienen como resultado mutaciones de aumento de función en el gen de NLRP3, lo cual lleva a un aumento en la secreción de IL-1β.

Se ha observado que una cantidad de enfermedades autoinmunitarias implican a NLRP3, incluso, en particular, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1 (T1D), psoriasis, artritis reumatoide (AR), enfermedad de Behcet, síndrome de Schnitzler, síndrome de activación de macrófagos (Masters Clin. Immunol. 2013; Braddock et ál. Nat. Rev. Drug. 2004 3: 1-10; Inoue et ál., Immunology 139: 11-18, Coll et ál. Nat. Med. 2015 21(3):248-55; y Scott et ál. Clin. Exp. Rheumatol 2016 34(1): 88-93), lupus eritematoso sistémico (Lu et ál. J Immunol. 2017 198(3): 1119-29), y esclerosis sistémica (Artlett et ál. Arthritis Rheum. 2011; 63(11): 3563-74). Se ha observado que la NLRP3 también desempeña un papel en una cantidad de enfermedades pulmonares, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(EPOC), asma (que incluye asma resistente a esteroides), asbestosis y silicosis (De Nardo et ál., Am. J. Pathol., 184: 42-54, 2014 y Kim et ál. Am J Respir Crit Care Med. 2017 196(3): 283-97). También se ha sugerido que la NLRP3 desempeña un papel en una cantidad de afecciones del sistema nervioso central, que incluyen la enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA), demencia, enfermedad de Huntington, malaria cerebral y daño cerebral debido a meningitis neumocócica (Walsh et ál., Nature Reviews, 15: 84-97, 2014, y Dempsey et ál. Brain. Behav. Immun. 2017 61: 306-316), aneurisma intracraneal (Zhang et ál. J. Stroke & Cerebrovascular Dis. 2015 24; 5: 972-979) y daño cerebral traumático (Ismael et ál. J Neurotrauma. 2 de ene de 2018). También se ha observado que la actividad de NRLP3 está implicada en diversas enfermedades metabólicas, que incluyen diabetes tipo 2 (T2D), aterosclerosis, obesidad, gota, pseudogota, síndrome metabólico (Wen et ál., Nature Immunology, 13: 352-357, 2012; Duewell et ál., Nature, 464: 1357-1361, 2010; Strowig et ál., Nature, 481: 278-286, 2012), y esteatohepatitis no alcohólica (Mridha et ál. J Hepatol. 2017 66(5): 1037-46). Se ha sugerido un rol para la NLRP3 mediante IL-1β en la aterosclerosis, infarto de miocardio (van Hout et ál. Eur. Heart J. 2017 38(11): 828-36), insuficiencia cardíaca (Sano et ál. J AM. Coll. Cardiol. 2018 71(8): 875-66), aneurisma y disección aórtica (Wu et ál. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2017 37(4): 694-706), y otros eventos cardiovasculares (Ridker et ál., N Engl J Med., doi: 10.1056/ NEJMoa1707914, 2017). Otras enfermedades donde se ha observado que se ve implicada la NLRP3 incluyen enfermedades oculares, tales como degeneración macular relacionada con la edad tanto húmeda como seca (Doyle et ál., Nature Medicine, 18: 791-798, 2012 y Tarallo et ál. Cell 2012 149(4): 847-59), retinopatía diabética (Loukovaara et ál. Acta Ophthalmol. 2017; 95(8): 803-808) y daño al nervio óptico (Puyang et ál. Sci Rep. 19 de feb de 2016;6:20998), enfermedades del hígado, inclusive esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (Henao-Meija et ál., Nature, 482: 179-185, 2012); reacciones inflamatorias en el pulmón y en la piel (Primiano et ál. J Immunol. 2016 197(6): 2421-33) que incluye hipersensibilidad al contacto (tal como penfigoide ampolloso (Fang et ál. J Dermatol Sci. 2016; 83(2): 116-23)), dermatitis atópica (Niebuhr et ál. Allergy 2014 69(8): 1058-67), hidradentitis supurativa (Alikhan et ál. 2009 J Am Acad Dermatol 60(4): 539-61), acné vulgar (Qin et ál. J Invest. Dermatol. 2014 134(2): 381-88), y sarcoidosis (Jager et ál. Am J Respir Crit Care Med 2015 191: A5816); reacciones inflamatorias en las articulaciones (Braddock et ál., Nat. Rev. Drug Disc., 3: 1-10, 2004); esclerosis lateral amiotrófica (Gugliandolo et ál. Inflammation 2018 41(1): 93-103); fibrosis quística (Iannitti et ál. Nat. Commun. 2016 7: 10791); apoplejía (Walsh et ál., Nature Reviews, 15: 84-97, 2014); enfermedad renal crónica (Granata et ál. PLoS One 2015 10(3): e0122272); y enfermedades intestinales inflamatorias, que incluyen colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (Braddock et ál., Nat. Rev. Drug Disc., 3: 1-10, 2004, Neudecker et ál.

J Exp. Med. 2017 214(6): 1737-52, y Lazaridis et ál. Dig. Dis. Sci. 2017 62(9): 2348-56). Se descubrió que el inflamasoma NLRP3 se activa como respuesta al estrés oxidativo y a la radiación UVB (Schroder et ál., Science, 327: 296-300, 2010). También se halló que la NLRP3 está implicada en la hiperalgesia inflamatoria (Dolunay et ál., Inflammation, 40: 366-386, 2017).

También se propuso el inflamasoma, y NLRP3, específicamente, como objetivo para la modulación a través de diversos patógenos que incluyen virus tales como virus del ADN (Amsler et ál., Future Virol. (2013) 8(4), 357–370).

También se ha relacionado la NLRP3 con la patogénesis de muchos cánceres (Menu et ál., Clinical and Experimental Immunology 166: 1-15, 2011; y Masters Clin. Immunol. 2013). Por ejemplo, varios estudios previos sugieren un papel para IL-1β en la invasividad, crecimiento y metástasis del cáncer, y la inhibición de IL-1β con canakinumab demostró reducir la incidencia del cáncer de pulmón y la mortalidad total por cáncer en un ensayo doble ciego aleatorizado controlado por placebo, (Ridker et ál. Lancet, S0140-6736(17)32247-X, 2017). La inhibición del inflamasoma NLRP3 o IL-1β también mostró inhibir la proliferación y migración de las células de cáncer de pulmón *in vitro* (Wang et ál. Oncol Rep. 2016; 35(4): 2053-64). Se sugirió un rol para el inflamasoma NLRP3 en síndromes mielodisplásicos (Basiorka et ál. Blood. 22 de dic de 2016;128(25):2960-2975) y también en la carcinogénesis de otros diversos cánceres que incluyen glioma (Li et ál. Am J Cancer Res. 2015; 5(1): 442-449), tumores inducidos por inflamación (Allen et ál. J Exp Med. 2010; 207(5): 1045-56 y Hu et ál. PNAS. 2010; 107(50): 21635-40), mieloma múltiple (Li et ál. Hematology 2016 21(3): 144-51) y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Huang et ál. J Exp Clin Cancer Res. 2017 2; 36(1): 116). La activación del inflamasoma NLRP3 también mostró mediar la quimioresistencia de las células tumorales a 5-Fluorouracilo (Feng et ál. J Exp Clin Cancer Res. 2017 21; 36(1): 81) y la activación del inflamasoma NLRP3 en el nervio periférico contribuye al dolor neuropático inducido por quimioterapia (Jia et ál. Mol Pain. 2017; 13: 1-11).

También se demostró que es necesaria la NLRP3 para el control eficaz de infecciones virales, bacterianas, fúngicas y de patógenos helmintos (Strowig et ál., Nature, 481:278-286, 2012).

Por consiguiente, los ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones que pueden responder a la inhibición de NLRP3 y que pueden ser tratarse o prevenirse de acuerdo con

el quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención incluyen:

(i) inflamación, incluso inflamación que se produce como resultado de un trastorno inflamatorio, por ejemplo, una enfermedad autoinflamatoria, inflamación que se produce como síntoma de un trastorno no inflamatorio, inflamación que se produce como resultado de infección o inflamación secundaria a un traumatismo, lesión o autoinmunidad;

(ii) enfermedades inmunitarias, tales como encefalitis diseminada, enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (APS, por sus siglas en inglés), síndrome antisintetasa, anemia aplásica, adrenalitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, disfunción poliglandular autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1 (T1D), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, incluso lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (EM), que incluye esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) y esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), miastenia grave, síndrome de opsoclono mioclono (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, anemia perniciosa, poliartritis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil o enfermedad de Still, artritis gotosa refractaria, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, un trastorno del tejido conjuntivo sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Behçet, enfermedad de Chagas, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa (HS), cistitis intersticial, neuromiotonía, psoriasis, sarcoidosis, escleroderma, colitis ulcerativa, síndrome de Schnitzler, síndrome de activación de macrófagos, síndrome de Blau, vitiligo o vulvodinia;

(iii) cáncer, que incluye cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, síndrome mielodisplásico, leucemia, inclusive leucemia linfocítica aguda (ALL) y leucemia mieloide aguda (AML), cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer basal y cutáneo de células escamosas, cáncer del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo, tumores cerebrales y de la médula espinal, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, tumores de la familia de Ewing, cáncer ocular, cáncer de la vesícula, tumores carcinoides gastrointestinales, tumor estromal gastrointestinal (GIST), enfermedad trofoblástica gestacional, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer renal, cáncer laríngeo e hipofaríngeo, cáncer de hígado, tumor carcinoide de pulmón, linfoma, que incluye linfoma cutáneo de linfocitos T, mesotelioma maligno,

cáncer de piel melanoma, cáncer de piel de células de Merkel, mieloma múltiple, cáncer de los senos paranasales y de la cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón de células no microcíticas, cáncer orofaríngeo y de la cavidad bucal, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, tumores pituitarios, cáncer de próstata, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células microcíticas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, que incluye cáncer de tiroides anaplásico, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom y tumor de Wilms;

(iv) infecciones que incluyen infecciones virales (por ejemplo, del virus de la influenza, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alfavirus (tal como virus Chikungunya y Ross River), flavivirus (tal como virus del Dengue y virus del Zika), virus del herpes (tal como virus de Epstein Barr, citomegalovirus, virus varicela zóster y KSHV), poxvirus (tal como virus vaccinia (virus vaccinia Ankara modificado) y virus Mixoma), adenovirus (tal como Adenovirus 5) o papilomavirus), infecciones bacterianas (por ejemplo, de Staphylococcus aureus, Helicobacter pylori, Bacillus anthracis, Bordatella pertussis, *Burkholderia pseudomallei, Corynebacterium diptheriae, Clostridium tetani, Clostridium botulinum, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Hemophilus influenzae, Pasteurella multicida, Shigella dysenteriae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Rickettsia rickettsii, Legionella pneumophila, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Propionibacterium acnes, Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis, Vibrio cholerae, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Borrelia burgdorferi* o *Yersinia pestis*), infecciones fúngicas (por ejemplo, de las especies Candida o Aspergillus), infecciones por protozoarios (por ejemplo, Plasmodium, Babesia, Giardia, Entamoeba, Leishmania o Trypanosomes), infecciones por helmintos (por ejemplo, de schistosoma, nemátodos, cestodos o trematodos) e infecciones priónicas;

(v) enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Huntington, malaria cerebral, daño cerebral a partir de meningitis neumocócica, aneurismas intracraneales, lesión cerebral traumática y esclerosis lateral amiotrófica;

(vi) enfermedades metabólicas, tales como diabetes tipo 2 (T2D), aterosclerosis, obesidad, gota y pseudogota;

(vii) enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión, isquemia, daño por reperfusión que incluye daño por reperfusión isquémica luego de IM, apoplejía que incluye apoplejía isquémica, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio que incluye infarto de

miocardio recurrente, insuficiencia cardíaca que incluye insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, embolia, aneurismas que incluyen aneurisma aórtico abdominal y pericarditis, que incluye el síndrome de Dressler;

(viii) enfermedades respiratorias, que incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, tal como asma alérgica y asma resistente a esteroides, asbestosis, silicosis, inflamación inducida por nanopartículas, fibrosis quística y fibrosis pulmonar idiopática;

(ix) enfermedades hepáticas que incluyen esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH) que incluye las etapas F3 y F4 de fibrosis avanzada, enfermedad hepática grasa alcohólica (AFLD) y esteatohepatitis alcohólica (ASH);

(x) enfermedades renales, que incluyen enfermedad renal crónica, nefropatía de oxalato, nefrocalcinosis, glomerulonefritis y nefropatía diabética;

(xi) enfermedades oculares, que incluyen aquellas del epitelio ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés) (seca y húmeda), uveitis, infección de la córnea, retinopatía diabética, daño al nervio óptico, sequedad ocular y glaucoma;

(xii) enfermedades de la piel, que incluyen dermatitis, tal como dermatitis por contacto y dermatitis atópica, hipersensibilidad por contacto, quemaduras solares, lesiones a la piel, hidradenitis supurativa (HS), otras enfermedades de la piel que provocan quistes y acné conglobado;

(xiii) afecciones linfáticas tales como linfagitis y enfermedad de Castleman;

(xiv) trastornos psicológicos, tales como depresión y estrés psicológico;

(xv) enfermedad de injerto contra hospedador;

(xvi) alodinia, que incluye alodinia mecánica; y

(xvii) cualquier enfermedad donde se haya determinado que un individuo porta una mutación no silenciosa somática o línea germinal en NLRP3.

En una modalidad, la enfermedad, trastorno o afección se selecciona de:

(i) inflamación;

(ii) una enfermedad autoinmunitaria;

(iii) cáncer;

(iv) una infección;

(v) una enfermedad del sistema nervioso central;

(vi) una enfermedad metabólica;

(vii) una enfermedad cardiovascular;

(viii) una enfermedad respiratoria;

(ix) una enfermedad hepática;

(x) una enfermedad renal;

(xi) una enfermedad ocular;
(xii) una enfermedad cutánea;
(xiii) una afección linfática;
(xiv) un trastorno psicológico;
(xv) enfermedad de injerto contra hospedador; y
(xvi) cualquier enfermedad donde se haya determinado que un individuo porta una mutación no silenciosa somática o línea germinal en $NLRP_3$.

En una modalidad, la enfermedad, trastorno o afección se selecciona de:
(i) cáncer;
(ii) una infección;
(iii) una enfermedad del sistema nervioso central;
(iv) una enfermedad cardiovascular;
(v) una enfermedad hepática;
(vi) una enfermedad ocular; o
(vii) una enfermedad de la piel.

Más típicamente, la enfermedad, trastorno o afección se selecciona de:
(i) cáncer;
(ii) una infección;
(iii) una enfermedad del sistema nervioso central; o
(iv) una enfermedad cardiovascular.

En una modalidad, la enfermedad, trastorno o afección se selecciona de:
(i) acné conglobado;
(ii) dermatitis atópica;
(iii) enfermedad de Alzheimer;
(iv) esclerosis lateral amiotrófica;
(v) degeneración macular relacionada con la edad (AMD);
(vi) cáncer de tiroides anaplásico;
(vii) síndromes periódicos relacionados con criopirina (CAPS);
(viii) dermatitis por contacto;
(ix) fibrosis quística;
(x) insuficiencia cardíaca congestiva;
(xi) enfermedad renal crónica;
(xii) enfermedad de Crohn;

(xiii) síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS);
(xiv) enfermedad de Huntington;
(xv) insuficiencia cardíaca;
(xvi) insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada;
(xvii) lesión isquémica por reperfusión;
(xviii) artritis idiopática juvenil;
(xix) infarto de miocardio;
(xx) síndrome de activación por macrófagos;
(xxi) síndrome mielodisplásico;
(xxii) mieloma múltiple;
(xxiii) enfermedad de las neuronas motoras;
(xxiv) esclerosis múltiple;
(xxv) síndrome de Muckle-Wells;
(xxvi) esteatohepatitis no alcohólica (NASH);
(xxvii) enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID);
(xxviii) enfermedad de Parkinson;
(xxix) artritis idiopática juvenil sistémica;
(xxx) lupus eritematoso sistémico;
(xxxi) lesión cerebral traumática;
(xxxii) ataque isquémico transitorio; y
(xxxiii) colitis ulcerosa.

En una modalidad típica adicional de la invención, la enfermedad, trastorno o afección es inflamación. Los ejemplos de inflamación que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con el quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención incluyen respuestas inflamatorias que se producen en conexión con, o como resultado de:
(i) una afección de la piel, tal como hipersensibilidad por contacto, penfigoide ampollosa, quemadura solar, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis seborreica, liquen plano, escleroderma, pénfigo, epidermólisis ampollosa, urticaria, eritemas o alopecia;
(ii) una afección de las articulaciones, tal como osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still del adulto, policondritis recidivante, artritis reumatoide, artritis juvenil crónica, gota o espondiloartropatía seronegativa (por ejemplo, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o enfermedad de Reiter);
(iii) una afección muscular, tal como poliomiositis o miastenia grave;
(iv) una afección del tracto gastrointestinal, tal como enfermedad intestinal inflamatoria

(incluso enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), úlcera gástrica, enfermedad celíaca, proctitis, pancreatitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, síndrome antifosfolipídico o una alergia relacionada con los alimentos que pueda tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);

(v) una afección del sistema respiratorio, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma (inclusive asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo, y en particular asma crónica o inveterada, tal como asma tardía o hiperrespuesta de las vías respiratorias), bronquitis, rinitis (inclusive rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atópica, rinitis crónica, rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca, rinitis medicamentosa, rinitis membranosa, rinitis estacional, por ejemplo, fiebre del heno, y rinitis vasomotora), sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sarcoidosis, pulmón de granjero, silicosis, asbestosis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, neumonitis por hipersensibilidad o neumonía intersticial idiopática;

(vi) una afección vascular, tal como aterosclerosis, enfermedad de Behcet, vasculitis o granulomatosis de Wegener;

(vii) una afección autoinmunitaria, tal como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, púrpura trombocitopénica idiopática o enfermedad de Graves;

(viii) una afección ocular, tal como uveítis, conjuntivitis alérgica o conjuntivitis vernal;

(ix) una afección nerviosa, tal como esclerosis múltiple o encefalomielitis;

(x) una infección o afección relacionada con infección, tal como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infección bacteriana crónica o aguda, infección parasítica crónica o aguda, infección viral crónica o aguda, infección fúngica crónica o aguda, meningitis, hepatitis (A, B o C, u otra hepatitis viral), peritonitis, neumonía, epiglotis, malaria, fiebre hemorrágica por dengue, leishmaniasis, miositis estreptocócica, tuberculosis por mycobacterium, mycobacterium avium intracellulare, neumonía por pneumocystis carinii, orquitis/epididimitis, legionella, enfermedad de Lyme, gripe A, virus de Epstein-Barr, encefalitis viral/meningitis aséptica o enfermedad inflamatoria pélvica;

(xi) una afección renal, tal como glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrótico, nefritis, nefritis glomerular, insuficiencia renal aguda, uremia o síndrome nefrítico;

(xii) una afección linfática, tal como la enfermedad de Castleman;

(xiii) una afección del sistema inmunitario o que lo implique, tal como síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar o enfermedad de injerto contra hospedador;

(xiv) una afección hepática tal como hepatitis crónica activa, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis inducida por alcohol, esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD),

enfermedad hepática grasa alcohólica (AFLD), esteatohepatitis alcohólica (ASH) o cirrosis biliar primaria;

(xv) un cáncer, incluso los cánceres enumerados anteriormente;

(xvi) una quemadura, lesión, traumatismo, hemorragia o apoplejía;

(xvii) exposición a la radiación; y/o

(xviii) obesidad; y/o

(xix) dolor, tal como hiperalgesia inflamatoria.

En una modalidad del quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad autoinflamatoria, tal como los síndromes periódicos asociados con criopirina (CAPS), síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), síndrome de fiebre periódica e hiperinmunoglobulinemia D (HIDS), deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1 (DIRA, por sus siglas en inglés), síndrome de Majeed, artritis piógena, síndrome de pioderma gangrenoso y acné (PAPA), enfermedad de Still del adulto (AOSD), haploinsuficiencia de A20 (HA20), artritis granulomatosa pediátrica (PGA), desregulación inmunitaria y deficiencia de anticuerpos asociada con PLCG2 (PLAID), desregulación inmunitaria y deficiencia de anticuerpos autoinflamatoria asociada con PLCG2 (APLAID) o anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de linfocitos B, fiebres periódicas y retraso del desarrollo (SIFD).

Se enumeraron anteriormente los ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones que pueden responder a la inhibición de NLRP3 y pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con el quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención. Algunas de estas enfermedades, trastornos o afecciones están mediadas sustancial o totalmente por la actividad del inflamasoma NLRP3 y la IL-1β inducida por NLRP3 y/o IL-18. Como resultado, tales enfermedades, trastornos o afecciones pueden ser particularmente sensibles a la inhibición de NLRP3 y pueden ser particularmente adecuadas para el tratamiento o la prevención de acuerdo con el quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención. Los ejemplos de dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen síndromes periódicos relacionados con criopirina (CAPS), síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), fiebre mediterránea familiar (FMF), artritis piogénica, síndrome de pioderma gangrenoso y acné (PAPA),

hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica (HIDS) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still del adulto (AOSD), policondritis recidivante, síndrome de Sweet, enfermedad de Behcet, síndrome antisintetasa, deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1 (DIRA) y haploinsuficiencia de A20 (HA20).

Además, algunas de las enfermedades, trastornos o afecciones mencionadas anteriormente surgen debido a mutaciones en NLRP3, en particular, lo que da como resultado un aumento de la actividad de NLRP3. Como resultado, tales enfermedades, trastornos o afecciones pueden ser particularmente sensibles a la inhibición de NLRP3 y pueden ser particularmente adecuadas para el tratamiento o la prevención de acuerdo con el quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención. Los ejemplos de dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen síndromes periódicos relacionados con criopirina (CAPS), síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) y enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID).

Un decimoprimer aspecto de la invención proporciona un método para inhibir NLRP3, donde el método comprende el uso de un compuesto del primer o segundo aspecto de la invención, una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del tercer aspecto de la invención o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención, para inhibir NLRP3.

En una modalidad del decimoprimer aspecto de la presente invención, el método comprende el uso de un compuesto del primer o segundo aspecto de la invención, una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, del tercer aspecto de la invención o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención, en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

En una modalidad del decimoprimer aspecto de la presente invención, el método se lleva a cabo *ex vivo* o *in vitro*, por ejemplo, para analizar el efecto de la inhibición de NLRP3 sobre las células.

En otra modalidad del decimoprimer aspecto de la presente invención, el método se lleva a cabo *in vivo*. Por ejemplo, el método puede comprender la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto del primer o segundo aspecto, una sal, solvato o

profármaco farmacéuticamente aceptable del tercer aspecto o una composición farmacéutica del cuarto aspecto para así inhibir NLRP3. En una modalidad, el método comprende además la etapa de coadministrar una cantidad eficaz de uno o más agentes activos adicionales. Típicamente, la administración se realiza a un sujeto que lo necesite.

De manera alternativa, el método del decimoprimer aspecto de la invención puede ser un método para inhibir NLRP3 en un sujeto animal no humano, donde el método comprende las etapas de administrarle el compuesto, sal, solvato, profármaco o composición farmacéutica al sujeto animal no humano y, opcionalmente, mutilar o sacrificar posteriormente al sujeto animal no humano. Típicamente, dicho método comprende además la etapa de analizar una o más muestras de fluido o tejido del sujeto animal no humano sacrificado o mutilado de forma opcional. En una modalidad, el método comprende además la etapa de coadministrar una cantidad eficaz de uno o más agentes activos adicionales.

Un decimosegundo aspecto de la invención proporciona un compuesto del primer o segundo aspecto de la invención, una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del tercer aspecto de la invención o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención, para su uso en la inhibición de NLRP3. Típicamente, el uso comprende la administración del compuesto, sal, solvato, profármaco o composición farmacéutica a un sujeto. En una modalidad, el compuesto, sal, solvato, profármaco o composición farmacéutica se coadministra con uno o más agentes activos adicionales.

Un decimotercer aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto del primer o segundo aspecto de la invención, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente eficaz del tercer aspecto de la invención, en la fabricación de un medicamento para la inhibición de NLRP3. Típicamente, la inhibición comprende la administración del compuesto, sal, solvato, profármaco o composición farmacéutica a un sujeto. En una modalidad, el compuesto, sal, solvato, profármaco o medicamento se coadministra con uno o más agentes activos adicionales.

En cualquier modalidad de cualquiera de los aspectos quinto a decimotercero de la presente invención que comprende el uso o coadministración de uno o más agentes activos adicionales, el uno o más agentes activos adicionales puede comprender, por ejemplo, uno, dos o tres agentes activos adicionales distintos.

El uno o más agentes activos adicionales pueden usarse o administrarse antes, de forma

simultánea o después del otro y/o con respecto al compuesto del primer o segundo aspecto de la invención, la sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del tercer aspecto de la invención, o la composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención. Cuando uno o más agentes activos adicionales se administran de forma simultánea con el compuesto del primer o segundo aspecto de la invención, o la sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del tercer aspecto de la invención, puede administrarse una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención, donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente el uno o más agentes activos adicionales.

En una modalidad de cualquiera de los aspectos quinto a decimotercero de la presente invención que comprende el uso o coadministración de uno o más agentes activos adicionales, el uno o más agentes activos adicionales se seleccionan de:
(i) agentes quimioterapéuticos;
(ii) anticuerpos;
(iii) agentes alquilantes;
(iv) anti-metabolitos;
(v) agentes anti-angiogénicos;
(vi) alcaloides y/o terpenoides vegetales;
(vii) inhibidores de topoisomerasas;
(viii) inhibidores de mTOR;
(ix) estilbenoides;
(x) agonistas STING;
(xi) vacunas contra el cáncer;
(xii) agentes inmunomoduladores;
(xiii) antibióticos;
(xiv) agentes antifúngicos;
(xv) agentes antihelmínticos; y/u
(xvi) otros agentes activos.

Se observará que dichas modalidades generales definidas de acuerdo con categorías amplias de agentes activos no son mutuamente excluyentes. En este sentido, es posible categorizar cualquier agente activo particular de acuerdo con más de una de las modalidades generales que anteceden. Un ejemplo no taxativo es urelumab, que es un anticuerpo que es un agente inmunomodulador para el tratamiento del cáncer.

En algunas modalidades, el uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan de

acetato de abiraterona, altretamina, amsacrina, anhidrovinblastina, auristatina, azatioprina, adriamicina, bexaroteno, bicalutamida, BMS 184476, bleomicina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida de carboplatino, clorambucil, cachectina, cemadotina, ciclofosfamida, carmustina, criptoficina, citarabina, docetaxel, doxetaxel, doxorrubicina, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, dolastatina, etopósido, fosfato de etopósido, enzalutamida (MDV3100), 5-fluorouracilo, fludarabina, flutamida, gemcitabina, hidroxiurea e hidroxiureataxanos, idarrubicina, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lonidamina, lomustina (CCNU), larotaxel (RPR109881), mecloretamina, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, melfalán, mivobulina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvin-caleucoblastina, nilutamida, oxaliplatino, onapristona, prednimustina, procarbazina, paclitaxel, agentes anticancerosos que contienen platino, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, prednimustina, procarbazina, rizoxina, sertenef, estreptozocina, fosfato de estramustina, tretinoína, tasonermina, taxol, topotecán, tamoxifén, tenipósido, taxano, tegafur/uracilo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, sulfato de vindesina y/o vinflunina.

De manera alternativa o adicional, el uno o más agentes quimioterapéuticos pueden seleccionarse de un fragmento del complemento CD59, fragmento de fibronectina, gro-beta (CXCL2), heparinasas, fragmento de hexasacárido de heparina, gonadotropina coriónica humana (hCG), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, proteína inducible por interferón (IP-10), interleucina-12, kringle 5 (fragmento de plasminógeno), inhibidores de metaloproteinasa (TIMP), 2-metoxiestradiol, inhibidor de ribonucleasa de placenta, inhibidor del activador de plasminógeno, factor de plaquetas 4 (PF4), fragmento de prolactina de 16 kD, proteína relacionada con proliferina (PRP), retinoides varios, tetrahidrocortisol-S, trombospondina-1 (TSP-1), factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), vasculostatina, vasostatina (fragmento de calreticulina) y/o citocinas (que incluyen interleucinas, tales como interleucina-2 (IL-2) o IL-10).

En algunas modalidades, el uno o más anticuerpos pueden comprender uno o más anticuerpos monoclonales. En algunas modalidades, el uno o más anticuerpos se seleccionan de abciximab, adalimumab, alemtuzumab, atlizumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, bretuximab vedotin, canakinumab, cetuximab, ceertolizumab pegol, daclizumab, ibtanumabizumab , infliximab, ipilimumab, muromonab-CD3, natalizumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumuab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab, tositumomab y/o trastuzumab.

En algunas modalidades, el uno o más agentes alquilantes pueden comprender un agente capaz de alquilar grupos funcionales nucleofílicos en condiciones presentes en células, que incluyen, por ejemplo, células cancerosas. En algunas modalidades, el uno o más agentes alquilantes se seleccionan de cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, ifosfamida y/o oxaliplatino. En algunas modalidades, el agente alquilante puede funcionar al impedir la función celular mediante la formación de enlaces covalentes con grupos amino, carboxilo, sulfhidrilo y/o fosfato en moléculas biológicamente importantes. En algunas modalidades, el agente alquilante puede funcionar mediante la modificación del ADN de una célula.

En algunas modalidades, el uno o más antimetabolitos pueden comprender un agente capaz de afectar o prevenir la síntesis de ARN o ADN. En algunas modalidades, el uno o más antimetabolitos se seleccionan de azatioprina y/o mercaptopurina.

En algunas modalidades, el uno o más agentes antiangiogénicos se seleccionan de endostatina, inhibidores de angiogenina, angiostatina, angioarrestina, angiostatina (fragmento de plasminógeno), factores antiangiogénicos derivados de colágeno de la membrana basal (tumstatina, canstatina o arrestina), antitrombina antiangiogénica III y/o inhibidor derivado del cartílago (CDI).

En algunas modalidades, el uno o más alcaloides y/o terpenoides vegetales pueden prevenir la función de microtúbulos. En algunas modalidades, uno o más alcaloides vegetales y/o terpenoides se seleccionan de un alcaloide de la vinca, una podofilotoxina y/o un taxano. En algunas modalidades, el uno o más vinca alcaloides pueden derivarse del bígaro de Madagascar, Catharanthus roseus (anteriormente conocido como Vinca rosea) y pueden seleccionarse de vincristina, vinblastina, vinorelbina y/o vindesina. En algunas modalidades, el uno o más taxanos se seleccionan de taxol, paclitaxel, docetaxel y/u ortataxel. En algunas modalidades, la una o más podofilotoxinas se seleccionan de un etopósido y/o tenipósido.

En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de toposiomerasa se seleccionan de un inhibidor de topoisomerasa tipo I y/o un inhibidor de topoisomerasa tipo II, y pueden interferir con la transcripción y/o replicación del ADN al interferir con la formación de superhélices de ADN. En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de topoisomerasa tipo I pueden comprender una camptotecina, que puede seleccionarse de exatecano, irinotecano, lurtotecano, topotecano, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) y/o ST 1481. En algunas

modalidades, el uno o más inhibidores de topoisomerasa tipo II pueden comprender una epipodopflotoxina, que puede seleccionarse de un amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y/o tenipósido.

En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de mTOR (objetivo de mamífero de la rampamicina, también conocido como objetivo mecánico de la rapamicina) se seleccionan de rapamicina, everolimus, temsirolimus y/o deforolimus.

En algunas modalidades, el uno o más estilbenoides se seleccionan de resveratrol, piceatanol, pinosilvina, pterostilbeno, alfa-viniferina, ampelopsina A, ampelopsina E, diptoindonesina C, diptoindonesina F, epsilon-vinferina, flexuosol A, gnetina H, hemsleyanol D, hopeafenol, trans-diptoindonesina B, astringina, piceid y/o diptoindonesina A.

En algunas modalidades, el uno o más agonistas de STING (estimulador de genes de interferón, también conocido como proteína transmembrana (TMEM) 173) pueden comprender dinucleótidos cíclicos, tales como cAMP, cGMP y cGAMP, y/o dinucleótidos cíclicos modificados que pueden incluir una o más de las siguientes características de modificación: enlace 2'-O/3'-O, enlace fosforotioato, análogo de adenina y/o guanina, y/o modificación 2'-OH (por ejemplo, protección de 2'-OH con un grupo metilo o sustitución del 2'-OH por -F o $-N_3$).

En algunas modalidades, la una o más vacunas contra el cáncer se seleccionan de una vacuna contra VPH, una vacuna contra la hepatitis B, Oncophage y/o Provenge.

En algunas modalidades, el uno o más agentes inmunomoduladores pueden comprender un inhibidor de puntos de control del sistema inmunitario. El inhibidor de puntos de control del sistema inmunitario puede dirigirse a un receptor de puntos de control del sistema inmunitario, o una combinación de receptores que comprende, por ejemplo, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3 (TIM3 o HAVCR2), galectina 9, fosfatidilserina, proteína 3 del gen de activación de linfocitos (LAG3), MHC clase I, MHC clase II, 4-1BB, 4-1BBL, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD27, CD70, TNFRSF25, TL1A, CD40, CD40L, HVEM, LIGHT, BTLA, CD160, CD80, CD244, CD48, ICOS, ICOSL, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2, TMIGD2, una butirofilina (que incluye BTNL2), un miembro de la familia Siglec, TIGIT, PVR, un receptor similar a inmunoglobulina de linfocitos citolíticos, un ILT, un receptor similar a inmunoglobulina de leucocitos, NKG2D, NKG2A, MICA, MICB, CD28, CD86, SIRPA, CD47, VEGF, neuropilina, CD30, CD39, CD73, CXCR4

y/o CXCL12.

En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control del sistema inmunitario se selecciona de urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, pembrolizumab (PD1), nivolumab (PD1), atezolizumab (anteriormente MPDL3280A) (PD-L1), MEDI4736 (PD-L1), avelumab (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavituximab, CC-90002, bevacizumab y/o MNRP1685A.

En algunas modalidades, el uno o más antibióticos se seleccionan de amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, estreptomicina, espectinomicina, geldanamicina, herbimicina, rifaximina, loracarbef, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatina, meropenem, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, ceftarolina fosamilo, ceftobiprol, teicoplanina, vancomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, clindamicina, lincomicina, daptomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espiramicina, aztreonam, furazolidona, nitrofurantoína, linezolid, posizolid, radezolid, torezolid, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, temocilina, ticarcilina, calvulanato, ampicilina, subbactam, tazobactam, ticarcilina, clavulanato, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, mafenida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina argéntica, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, sulfanamida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfonamideocrisoidina, demeclociclina, minociclina, oitetraciclina, tetraciclina, clofazimina, dapsona, dapreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazid, pirazinamida, rifampicina, rifabutina, rifapentina, estreptomicina, arsfenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinupristina, dalopristina, tiamfenicol, tigecicilina, tinidazol, trimetoprim y/o teixobactina.

En algunas modalidades, el uno o más antibióticos pueden comprender uno o más antibióticos citotóxicos. En algunas modalidades, el uno o más antibióticos citotóxicos se seleccionan de una actinomicina, una antracenodiona, una antraciclina, talidomida, ácido

dicloroacético, ácido nicotínico, 2-desoxiglucosa y/o clofazimina. En algunas modalidades, la una o más actinomicinas se seleccionan de actinomicina D, bacitracina, colistina (polimixina E) y/o polimixina B. En algunas modalidades, la una o más antracenodionas se seleccionan de mitoxantrona y/o pixantrona. En algunas modalidades, la una o más antraciclinas se seleccionan de bleomicina, doxorrubicina (Adriamicina), daunorrubicina (daunomicina), epirrubicina, idarrubicina, mitomicina, plicamicina y/o valrubicina.

En algunas modalidades, el uno o más agentes antifúngicos se seleccionan de bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, ketoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, efinaconazol, epoziconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, propiconazol, ravusconazol, terconazol, voriconazol, abafungina, amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ácido benzoico, ciclopirox, flucitosina, 5-fluorocitosina, griseofulvina, haloprogina, tolnaflato, ácido undecilénico y/o bálsamo de Perú.

En algunas modalidades, el uno o más agentes antihelmínticos se seleccionan de bencimidazoles (que incluyen albendazol, mebendazol, tiabendazol, fenbendazol, triclabendazol y flubendazol), abamectina, dietilcarbamazina, ivermectina, suramina, pamoato de pirantel, levamisol, salicilanilidas (que incluyen niclosamida y oxiclozanida) y/o nitazoxanida.

En algunas modalidades, se seleccionan otros agentes activos de entre agentes inhibidores del crecimiento, agentes antiinflamatorios (que incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos), agentes antisoriásicos (que incluyen antralina y sus derivados), vitaminas y derivados de vitaminas (que incluyen retinoides y ligandos del receptor VDR), corticosteroides, bloqueadores del canal de iones (que incluyen bloqueadores del canal de potasio), reguladores del sistema inmunitario (que incluyen ciclosporina, FK 506 y glucocorticoides), agonistas hormonales de liberación de hormonas luteinizantes (tales como leuprolidina, goserelina, triptorelina, histrelina, bicalutámido, flutamida y/o nilutamida) y/u hormonas (que incluyen estrógeno).

A menos que se indique lo contario, en cualquiera del quinto al decimotercer aspecto de la invención, el sujeto puede ser cualquier ser humano u otro animal. Típicamente, el sujeto es un mamífero, más típicamente un ser humano o mamífero domesticado, tal como una vaca, cerdo, cordero, oveja, cabra, caballo, gato, perro, conejo, ratón, etc. Más típicamente, el sujeto es un ser humano.

Cualquiera de los medicamentos empleados en la presente invención puede suministrarse mediante administración oral, parenteral (incluso intravenosa, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intratraqueal, intraperitoneal, intraarticular, intracraneal y epidural), respiratoria (aerosol), rectal, vaginal, ocular o tópica (lo que incluye transdérmica, bucal, mucosa, sublingual, tópica y ocular).

Típicamente, el modo de administración seleccionado es el más adecuado para el trastorno, enfermedad o afección a tratar o prevenir. Cuando se administran uno o más agentes activos adicionales, el modo de administración puede ser igual o diferente al modo de administración del compuesto, sal, solvato, profármaco o composición farmacéutica de la invención.

Para la administración oral, los compuestos, sales, solvatos o profármacos de la presente invención en general se proporcionan en forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina dura o blanda, pastillas, caramelos o píldoras, como un polvo o gránulos, o como una solución, suspensión o dispersión acuosa.

Los comprimidos para uso oral pueden incluir el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de calcio y sodio, fosfato de calcio y sodio, y lactosa. El almidón de maíz y ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, de estar presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. De así desearse, los comprimidos pueden recubrirse con un material, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. Los comprimidos también pueden ser comprimidos solubles y/o efervescentes.

Las cápsulas para uso oral pueden incluir cápsulas de gelatina dura, donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda, donde el ingrediente activo se mezcla agua o un aceite, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Los polvos o gránulos para uso oral pueden proporcionarse en sachets o tubos. Las

soluciones, suspensiones o dispersiones acuosas pueden prepararse mediante la adición de agua los polvos, gránulos o comprimidos.

Cualquier forma adecuada para administración oral puede incluir opcionalmente agentes endulzantes, tales como azúcar, agentes saborizantes, agentes colorantes y/o conservantes.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, vehículos que se sabe que son apropiados en la técnica.

Para uso parenteral, los compuestos, sales, solvatos o profármacos de la presente invención se proporcionan en general en una suspensión o solución acuosa estéril, amortiguada hasta un pH y una isotonicidad adecuados. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico o glucosa. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes de suspensión, tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma tragacanto, y un agente humectante, tal como lecitina. Los conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de n-propilo y etilo. Los compuestos de la invención pueden presentarse como formulaciones de liposomas.

Para administración ocular, los compuestos, sales, solvatos o profármacos de la invención generalmente se proporcionan en una forma adecuada para administración tópica, por ejemplo, como gotas para los ojos. Las formas adecuadas pueden incluir soluciones oftálmicas, soluciones formadoras de genes, polvos estériles para reconstitución, suspensiones oftálmicas, ungüentos oftálmicos, emulsiones oftálmicas, geles oftálmicos e insertos oculares. De manera alternativa, los compuestos, sales, solvatos o profármacos de la invención pueden proporcionarse en una forma adecuada para otros tipos de administración ocular, por ejemplo, como preparaciones intraoculares (incluso como soluciones de irrigación, como formulaciones de inyección intraocular, intravítrea o yuxtaescleral, o como implantes intravítreos), como empaques o protección para la córnea, como formulaciones de inyección intracameral, subconjuntival o retrobulbar, o como

formulaciones de iontoforesis.

Para la administración transdérmica y otra administración tópica, los compuestos, sales, solvatos o profármacos de la invención se proporcionan en general en forma de ungüentos, cataplasmas (emplastos), pastas, polvos, vendajes, cremas, apósitos o parches.

Las suspensiones y soluciones adecuadas pueden utilizarse en inhaladores para la administración por las vías respiratorias (aerosol).

La dosis de los compuestos, sales, solvatos o profármacos de la presente invención, por supuesto, variará con el trastorno, afección o enfermedad a tratar o prevenir. En general, una dosis adecuada se encuentra en el intervalo de 0,01 a 500 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. La dosis deseada puede presentarse en un intervalo adecuado, tal como una vez cada día por medio, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. La dosis deseada puede administrarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, que contiene de 1 mg a 50 g de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Un decimocuarto aspecto de la invención hace referencia al uso de un compuesto del primer o segundo aspecto de la presente invención, o una sal de este, como intermedio para la preparación de otro compuesto del primer o segundo aspecto de la presente invención, o una sal de estos. Por ejemplo, los compuestos del primer aspecto de la invención donde
J es -S- pueden usarse para preparar los compuestos de la invención, donde J es -SO-, -SO_2- o -SO(=NR^{jj})-. De igual forma, los compuestos del primer aspecto de la invención donde
J es -S-$C(R^j)_2$- pueden usarse para preparar los compuestos de la invención, donde J es -SO-$C(R^j)_2$-, -SO_2-$C(R^j)_2$- o -SO(=NR^{jj})-$C(R^j)_2$-. De forma similar, los compuestos del primer aspecto de la invención donde J es -SO(=NR^{jj})- o -SO(=NR^{jj})-$C(R^j)_2$- y R^{jj} es un grupo protector pueden usarse para preparar los compuestos de la invención donde J es -SO(=NH)- o -SO(=NH)-$C(R^j)_2$-.

Para evitar dudas, en la medida de lo posible, cualquier modalidad de un aspecto dado de la presente invención puede producirse en combinación con cualquier otra modalidad del mismo aspecto de la presente invención. Además, en la medida de lo posible, se entenderá que cualquier modalidad preferida, típica u opcional de cualquier aspecto de la presente invención debería considerarse también una modalidad preferida, típica u opcional de

cualquier otro aspecto de la presente invención.

Ejemplos – síntesis de compuestos

Todos los solventes, reactivos y compuestos se obtuvieron y utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario.

Abreviaturas

AcOH	ácido acético
app	aparente
ac	acuoso
B_2Pin_2	bis(pinacolato)diboro
Boc	*terc*-butiloxicarbonilo
br	amplio
Cbz	carboxibencilo
CDI	1,1-carbonil-diimidazol
conc	concentrado
m-CPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
d	doblete
DCM	diclorometano
dd	doble doblete
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DMAP	*N,N*-dimetilpiridin-4-amina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dt/td	doble triplete / triple doblete
(ES+)/(ES-)	ionización por electropulverización, modo positivo/negativo
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	horas
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[*bis*(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HMBC-NMR	NMR de correlación de enlace múltiple heteronuclear
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento (fase inversa)

LC	cromatografía líquida
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
m	multiplete
(M+H)+	ion molecular protonado
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MHz	megahercios
min	minutos
Ms	metanosulfonilo
MS	espectrometría de masas
MTBE/TBME	éter metil *terc*-butílico
m/z	relación de masa con respecto a carga
NBS	1-bromopirrolidin-2,5-diona
NCS	1-bromopirrolidin-2,5-diona
NMP	N-metilpirrolidina
NMR	resonancia magnética nuclear (espectroscopía)
Oxona	peroximonosulfato de potasio
p	pentuplete
Pd-175[tBuBrettPhosPd(alil)]OTf: (triflato de alil(2-di-terc-butilfosfino-2′,4′,6′- triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1′-bifenil)paladio(II)) de Johnson Matthey	
$Pd(dba)_2$	tris(dibencilidenoacetona)paladio(0)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocen]-dicloropaladio(II)
PE	éter de petróleo
Ph	fenilo
PMB	4-metoxibencilo
HPLC prep	cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa
TLC prep	cromatografía de capa fina preparativa
q	cuarteto
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
s	singulete
sat	saturado
SCX	intercambio catiónico con soporte sólido (resina)
SEM	2-(trimetilsilil)etioxi metilo

sept	septuplete
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsililo
XantPhos	(9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina)
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo

Métodos experimentales

Resonancia magnética nuclear

Se registraron los espectros de NMR a 300, 400 o 500 MHz. Los espectros se midieron a 298 K, a menos que se indique lo contrario, y se referenciaron con respecto a la resonancia del solvente. Los cambios químicos se informan en partes por millón. Los espectros se registraron mediante el uso de una de las siguientes máquinas:

- un espectrómetro Bruker de 400 MHz que utiliza ICON-NMR, bajo el control del programa TopSpin,
- un espectrómetro Bruker Avance III a 400 MHz con una sonda líquida de BBO de 5 mm,
- un espectrómetro Bruker Avance III HD a 500 MHz, equipado con una SmartProbe™ Bruker de 5mm.

LC-MS

Métodos de LC-MS: Mediante el uso de SHIMADZU LCMS-2020, Agilent 1200 LC/G1956A MSD y Agilent 1200\G6110A, Agilent 1200 LC y Agilent 6110 MSD. Fase móvil: A: 0,025 % de $NH_3 \cdot H_2O$ en agua (v/v); B: acetonitrilo. Columna: Kinetex EVO C18 2,1X30 mm, 5µm.

Condiciones de HPLC de fase inversa para los métodos analíticos de LCMS

Métodos 1a y 1b: Columna Waters Xselect CSH C18 XP (4,6 x 30 mm, 2,5 µm) a 40 °C; velocidad de flujo 2,5-4,5 mL min^{-1} eluido con un gradiente de H_2O-MeCN que contiene ácido fórmico al 0,1 % v/v (**Método 1a**) o NH_4HCO_3 10 mM en agua (**Método 1b**) durante 4

minutos mediante el uso de detección UV a 254 nm.

Método 1c: Agilent serie 1290 con detector UV y detector de masas HP 6130 MSD con la columna Waters XBridge BEH C18 XP (2,1 x 50 mm, 2,5 µm) a 35 °C; velocidad de flujo 0,6 mL/min; fase móvil A: acetato de amonio (10 mM); agua/MeOH/acetonitrilo (900:60:40); fase móvil B: acetato de amonio (10 mM); agua/MeOH/acetonitrilo (100:540:360); en 4 minutos mediante el uso de detección UV a 215 y 238 nm.

Condiciones de HPLC de fase inversa para los métodos analíticos de UPLC

Métodos 2 a y 2b: Waters BEH C18 (2,1 x 30 mm, 1,7 µm) a 40 °C; velocidad de flujo 0,77 mL min^{-1} eluido con un gradiente de H_2O-MeCN que contiene ácido fórmico al 0,1 % v/v (**Método 2a**) o NH_4HCO_3 10 mM en agua (**Método 2b**) en 3 minutos mediante el uso de detección UV a 254 nm.

Purificación con HPLC de fase inversa

Se llevó a cabo una cromatografía en columna de fase inversa automática mediante el uso de:
(i) un sistema Gilson GX-281 activado por un módulo de bombeo Gilson-322, una unidad de detección de fotómetros UV Gilson-156 y un recolector de fracción Gilson-281. Longitud de onda de detección: 215 nm, 220 nm y 254 nm; o
(ii) un sistema Gilson GX-215 activado por un módulo de bombeo LC-20AP, una unidad de detección de fotómetros UV SPD-20A y un recolector de fracción Gilson-215. Longitud de onda de detección: 215 nm, 220 nm y 254 nm; o
(iii) un sistema Shimadzu CBM-20A activado por un módulo de bombeo LC-20AP, una unidad de detección de fotómetros UV SPD-20A y un recolector de fracción FRC-10A. Longitud de onda de detección: 215 nm, 220 nm y 254 nm; o
(iv) un TELEDYNE ISCO CombiFlash Rf+150. Longitud de onda de detección: 215 nm, 220 nm y 254 nm.

Métodos generales de HPLC preparativa de fase inversa

HPLC prep ácida (MeCN x-y % en agua): Columna Waters X-Select CSH C18, 5 µm (19 x 50 mm), velocidad de flujo 28 mL min^{-1} eluyendo con un gradiente de H_2O-MeCN que contiene ácido fórmico al 0,1 % v/v en 6,5 minutos mediante el uso de detección UV a 254

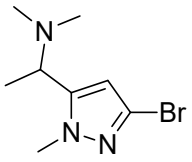
nm. Información de gradiente: 0,0-0,2 min, MeCN x%; 0,2-5,5 min, con incrementos de MeCN x% a MeCN y%; 5,5-5,6 min, con incrementos de MeCN y% a MeCN 95 %; 5,6-6,5 min, se mantiene a MeCN 95 %.

HPLC prep ácida (MeOH x-y% en agua): Columna WatersX-Select CSH C18, 5 µm (19 x 50 mm), velocidad de flujo 28 mL min^{-1} eluida con un gradiente de ácido fórmico-MeOH acuoso 10 mM en 7,5 minutos mediante el uso de detección UV a 254 nm. Información de gradiente: 0,0-1,5 min, MeOH x%; 1,5-6,8 min, con incrementos de MeOH x% a MeOH y%; 6,8-6,9 min, con incrementos de MeOH y% a MeOH 95 %; 6,9-7,5 min, se mantiene a MeOH 95 %.

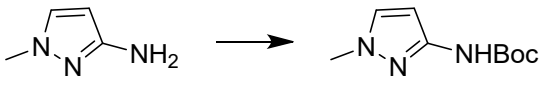
HPLC prep básica (MeCN x-y% en agua): Columna preparativa WatersX-Bridge CSH C18, 5 µm (19 x 50 mm), velocidad de flujo 28 mL min^{-1} eluyendo con un gradiente de NH_4HCO_3-MeCN de 10 mM en 6,5 minutos mediante el uso de detección UV a 254 nm. Información de gradiente: 0,0-0,2 min, MeCN x%; 0,2-5,5 min, con incrementos de MeCN x% a MeCN y%; 5,5-5,6 min, con incrementos de MeCN y% a MeCN 95 %; 5,6-6,5 min, se mantiene a MeCN 95 %.

Síntesis de intermedios

Intermedio L1: 1-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina



Etapa A: (1-metil-1H-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo



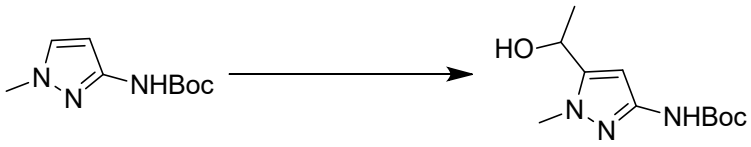
A una solución de 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (40 g, 411,87 mmol, 1 eq) en THF (400 mL) se le agregó una solución de NaOH (18,12 g, 453,06 mmol, 1,1 eq) en H_2O (400 mL) y Boc_2O (107,87 g, 494,24 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con MTBE (200 mL)

para proporcionar el compuesto del título (36 g, 44,32 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,59 (br s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H) y 1,50 (s, 9 H).

LCMS: m/z 220,1 $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa B: (5-(1-hidroxietil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo

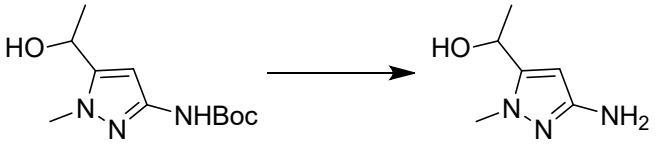


Una solución de (1-metil-1H-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (18 g, 91,26 mmol, 1 eq) en THF (400 mL) se enfrió hasta -75 °C, luego se agregó *n*-BuLi (2,5 M, 80,31 mL, 2,2 eq) por goteo en la mezcla que antecede a -75 °C. La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 1 hora. Luego se agregó CH_3CHO (8,04 g, 182,52 mmol, 2 eq) en la mezcla que antecede. La mezcla resultante se calentó a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (500 mL) a 25 °C y se extrajo con EtOAc (3 × 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 10:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (11 g, 50 % de rendimiento, 90 % de pureza en ^{1}H NMR) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,83–4,81 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 1,56 (d, 3 H) y 1,47 (s, 9 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: 264,1 m/z $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa C: 1-(3-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etanol

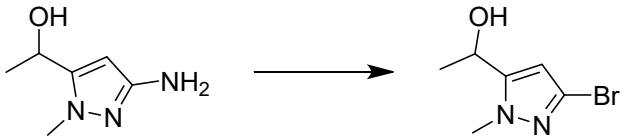


A una solución de (5-(1-hidroxietil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (27 g, 111,90 mmol, 1 eq) en DCM (50 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 720 mL, 25,74 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (25 g, bruto, sal de HCl), que se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,51 (s, 1 H), 4,83-4,77 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H) y 1,52 (d, 3 H).

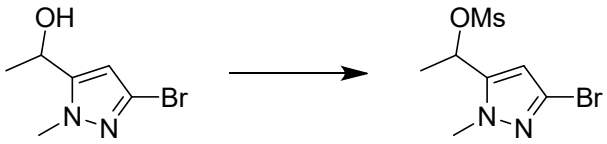
No se observaron tres protones intercambiables.
LCMS: 142,2 m/z $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: 1-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etanol



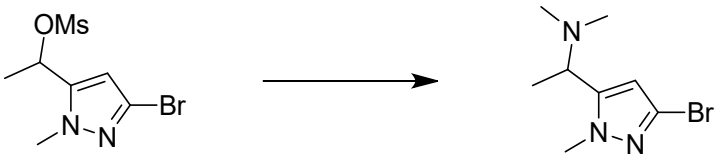
A una solución de 1-(3-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etanol (5,0 g, 35,42 mmol, 1 eq) en MeCN (100 mL) se le agregó nitrito de terc-butilo (5,48 g, 53,13 mmol, 1,5 eq), CuBr (254 mg, 1,77 mmol, 0,05 eq) y $CuBr_2$ (9,49 g, 42,50 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C, se agitó a 60 °C durante 16 horas en N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de $NH_3.H_2O$/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 43,6 % de rendimiento en dos etapas, 94 % de pureza en LCMS) como un aceite rojo.
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,19 (s, 1 H), 4,92-4,84 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H) y 1,57 (d, 3 H). No se observó un protón intercambiable.
LCMS: m/z 205,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa E: metanosulfonato de 1-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etilo



A una solución de 1-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etanol (1,89 g, 9,22 mmol, 1 eq) y DIPEA (2,38 g, 18,43 mmol, 2,0 eq) en DCM (40 mL) se le agregó MsCl (1,58 g, 13,83 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 15 °C y se agitó a 15 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, bruto) como un aceite marrón que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa F: 1-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina

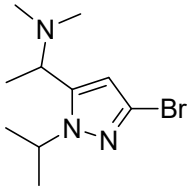


Una solución de metanosulfonato de 1-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etilo (0,69 g, 2,44 mmol, 1 eq) en Me_2NH (2 M, 10 mL, solución de THF) se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de $NH_3.H_2O$/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (0,57 g, 77,2 % de rendimiento en dos etapas, 99 % de pureza en LCMS) como un aceite marrón.

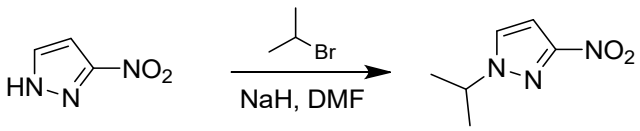
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,10 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,69-3,64 (m, 1 H), 2,19 (s, 6 H) y 1,28 (d, 3 H).

LCMS: m/z 232,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

<u>Intermedio L2:</u> 1-(3-bromo-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina



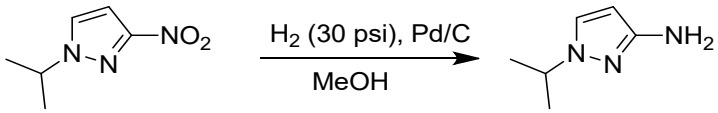
<u>Etapa A</u>: 1-isopropil-3-nitro-1*H*-pirazol



A una solución de 3-nitro-1*H*-pirazol (25 g, 221,09 mmol, 1 eq) en DMF (300 mL) se le agregó NaH (10,61 g, 265,31 mmol, 60 % en peso en aceite mineral, 1,2 eq) a 0 °C bajo N_2. La suspensión se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, luego se le agregó por goteo 2-bromopropano (27,19 g, 221,09 mmol, 1 eq) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 mL), se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 500 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 1:0 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (15 g, 43,73 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,49 (d, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 4,65–4,54 (m, 1 H) y 1,57 (d, 6 H).

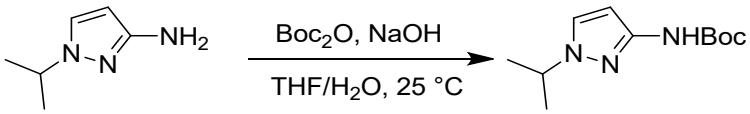
Etapa B: 1-isopropil-1*H*-pirazol-3-amina



A una solución de 1-isopropil-3-nitro-pirazol (15 g, 96,68 mmol, 1 eq) en MeOH (150 mL) se le agregó Pd/C (3 g, 10 % en peso de carga sobre carbón activado) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo H_2 (30 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo, 30:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título (11 g, 90,90 % de rendimiento) como un aceite marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,16 (d, 1 H), 5,57 (d, 1 H), 4,32–4,21 (m, 1 H), 3,60 (br s, 2 H) y 1,44 (d, 6 H).

Etapa C: (1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo

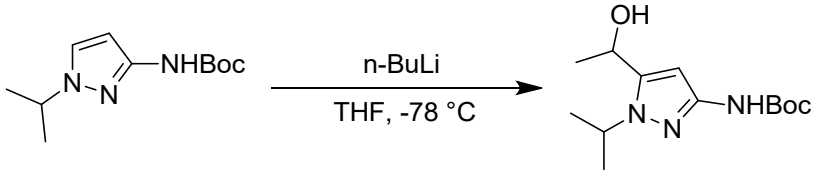


A una solución de 1-isopropil-1*H*-pirazol-3-amina (11 g, 87,88 mmol, 1 eq) en THF (80 mL) se le agregó una solución de NaOH (4,22 g, 105,46 mmol, 1,2 eq) en H_2O (80 mL) y luego se agregó Boc_2O (23,02 g, 105,46 mmol, 1,2 eq) en la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 × 150 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con MTBE (200 mL) para proporcionar el compuesto del título (14,8 g, 74,75 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 (d, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,40-4,31 (m, 1 H), 1,53 (s, 9 H) y 1,45 (d, 6 H).

LCMS: m/z 473,4 $(2M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa D: (5-(1-hidroxietil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo

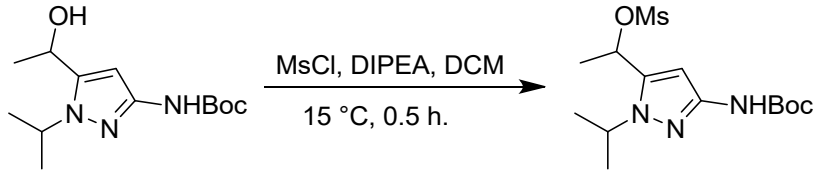


A una solución de (1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (4 g, 17,76 mmol, 1 eq) en THF (100 mL) se le agregó *n*-BuLi (2,5 M, 15,62 mL, 2,2 eq) por goteo a -68 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -68 °C durante 1 hora. Luego se agregó una solución

de acetaldehído (15,64 g, 355,10 mmol, 20 eq) en THF (60 mL) a la mezcla de reacción que antecede a -68 °C. La mezcla de reacción se agitó a -68 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 1:0 a 10:1, luego se hizo pasar a través de éter de petróleo: acetato de etilo: diclorometano, 3:1:1) para proporcionar el compuesto del título (2,85 g, 29,80 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

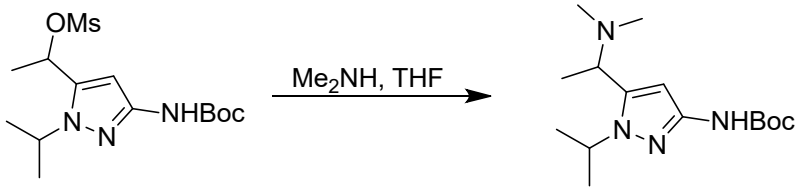
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,19 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 4,86-4,84 (m, 1 H), 4,73-4,57 (m, 1 H), 1,57 (d, 3 H), 1,47 (s, 9 H) y 1,38 (dd, 6 H). No se observó un protón intercambiable.

Etapa E: metanosulfonato de 1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)etilo



A una solución de (5-(1-hidroxietil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (1,7 g, 6,31 mmol, 1 eq) y DIPEA (1,63g, 12,62 mmol, 2 eq) en DCM (40 mL) se le agregó MsCl (1,08 g, 9,47 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, bruto) como un aceite amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa F: (5-(1-(dimetilamino)etil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo

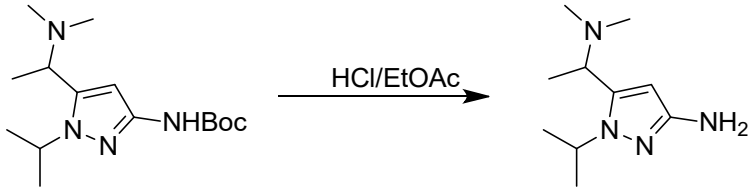


Una solución de metanosulfonato de 1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)etilo (2 g, 5,76 mmol, 1 eq) en dimetilamina (2 M, 18,75 mL, 6,51 eq, solución de THF) se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de hidróxido de amonio/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 64,1 % de rendimiento en dos etapas) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,94 (s, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 4,76-4,62 (m, 1 H), 3,75-3,69 (m, 1

H), 2,20 (s, 6 H), 1,50 (s, 9 H), 1,40 (d, 3 H) y 1,34 (dd, 6 H).

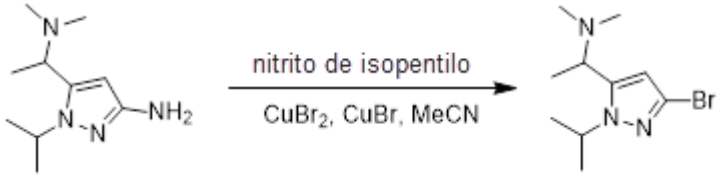
Etapa G: 5-(1-(dimetilamino)etil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-amina



Una solución de (5-(1-(dimetilamino)etil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (1,2 g, 4,05 mmol, 1 eq) en HCl/EtOAc (4 M, 20 mL) se agitó a 15 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1 g, bruto, sal de HCl) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,62 (s, 1 H), 4,93-4,83 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 1,63 (d, 3 H), 1,46 (d, 3 H) y 1,29 (d, 3 H). No se observaron dos protones intercambiables.

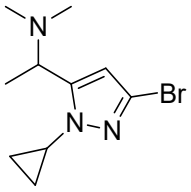
Etapa H: 1-(3-bromo-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina



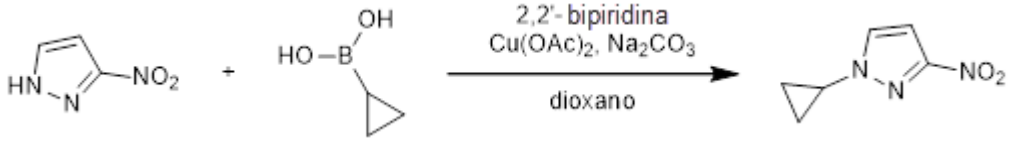
A una solución de 5-(1-(dimetilamino)etil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-amina (1 g, 5,09 mmol, 1 eq, sal de HCl) en MeCN (20 mL) se le agregó CuBr (37 mg, 254,72 µmol, 0,05 eq) y $CuBr_2$ (683 mg, 3,06 mmol, 0,6 eq). Luego se agregó nitrilo de isopentilo (895 mg, 7,64 mmol, 1,03 mL, 1,5 eq) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo, 10:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (520 mg, 49,4 % de rendimiento en dos etapas) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,06 (s, 1 H), 4,82-4,70 (m, 1 H), 3,72-3,67 (m, 1 H), 2,20 (s, 6 H), 1,48-1,42 (m, 6 H) y 1,29 (d, 3 H).

Intermedio L3: 1-(3-bromo-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina



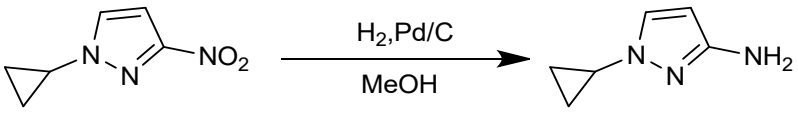
Etapa A: 1-ciclopropil-3-nitro-1*H*-pirazol



A una solución de ácido ciclopropilborónico (20,89 g, 243,20 mmol, 1,1 eq) en dioxano (400 mL) se le agregó 3-nitro-1*H*-pirazol (25 g, 221,09 mmol, 1 eq), 2,2'-bipiridina (34,53 g, 221,09 mmol, 1 eq) y Na_2CO_3 (35,15 g, 331,64 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego, se agregó $Cu(OAc)_2$ (40,16 g, 221,09 mmol, 1 eq) en la mezcla anterior y la mezcla resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó a 70 °C durante 11,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 50:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (16,3 g, 48,14 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53 (d, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 3,74-3,68 (m, 1 H) y 1,30-1,21 (m, 4 H).

Etapa B: 1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-amina

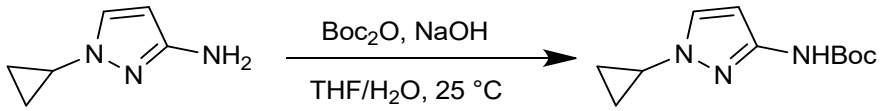


A una solución de 1-ciclopropil-3-nitro-1*H*-pirazol (16 g, 104,48 mmol, 1 eq) en MeOH (100 mL) se le agregó Pd/C (2 g, 10 % en peso de carga sobre carbón activado) bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 horas bajo H_2 (40 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (11,8 g, 91,70 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,16 (d, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 3,61 (br s, 2 H), 3,41-3,35 (m, 1 H), 1,02-0,99 (m, 2 H) y 0,93-0,85 (m, 2 H).

LCMS: m/z 124,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: (1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo

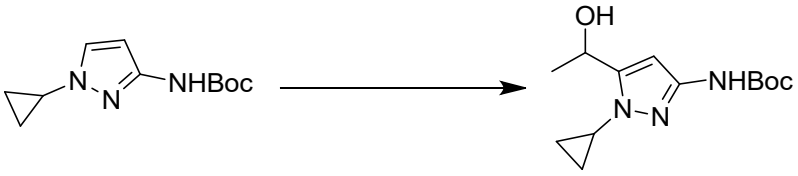


A una mezcla de 1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-amina (11,6 g, 94,19 mmol, 1 eq) en THF (100 mL) se le agregó una solución de NaOH (4,52 g, 113,03 mmol, 1,2 eq) en H_2O (100 mL). Luego se agregó Boc_2O (30,84 g, 141,28 mmol, 32,46 mL, 1,5 eq) en la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 30:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (16,5 g, 78,46 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,29 (d, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,41-6,38 (m, 1 H), 3,50-3,43 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H), 1,03-1,01 (m, 2 H) y 0,98-0,94 (m, 2 H).

LCMS: m/z 246,2 $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa D: (1-ciclopropil-5-(1-hidroxietil)-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo

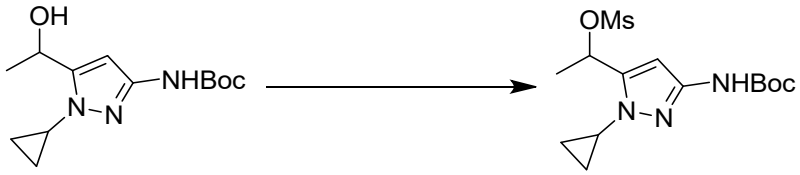


A una solución de (1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (22,6 g, 101,22 mmol, 1 eq) en THF (200 mL) se le agregó *n*-BuLi (2,5 M, 89,08 mL, 2,2 eq) por goteo a -75 °C. La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 1 hora. Luego se agregó en la mezcla CH_3CHO (13,36 g, 303,67 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (100 mL) a 0 °C, se diluyó con agua (2 × 100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 10:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (18 g, 66,52 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,00 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 5,13-5,04 (m, 1 H), 3,48-3,42 (m, 1 H), 1,60 (d, 3 H), 1,49 (s, 9 H), 1,27-1,22 (m, 2 H) y 1,02-0,97 (m, 2 H). No se observó un protón intercambiable.

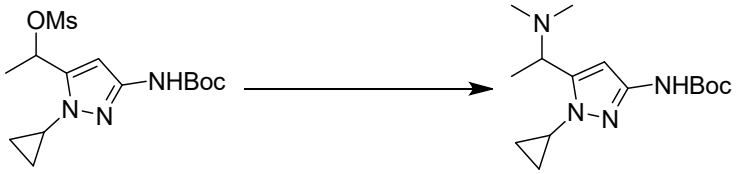
Etapa E: metanosulfonato de 1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-

il)etilo



A una solución de (1-ciclopropil-5-(1-hidroxietil)-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (10 g, 37,41 mmol, 1 eq) en DCM (150 mL) se le agregó TEA (7,57 g, 74,82 mmol, 2 eq) y MsCl (6,85 g, 59,80 mmol, 1,60 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (3 × 200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (11 g, bruto) como un sólido amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

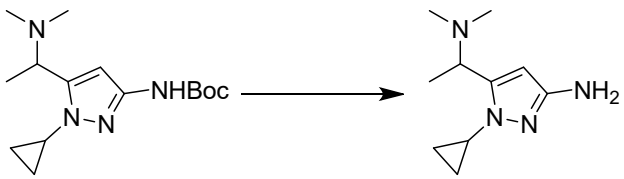
Etapa F: (1-ciclopropil-5-(1-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo



Una mezcla de metanosulfonato de 1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)etilo (5,5 g, 1 eq) y dimetilamina (2 M, 40 mL, 5 eq, solución de THF) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (80 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 10:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (3 g, 54,5 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,84 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 3,99-3,94 (m, 1 H), 3,57-3,49 (m, 1 H), 2,25 (s, 6 H), 1,50 (s, 9 H), 1,33 (d, 3 H) y 1,02-0,88 (m, 4 H).

Etapa G: 1-ciclopropil-5-(1-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-amina

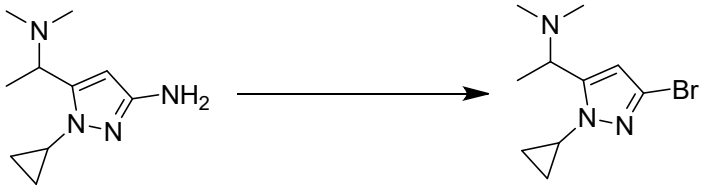


A una solución de (1-ciclopropil-5-(1-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (3 g, 10,19 mmol, 1 eq) en DCM (30 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 42,86 mL,

16,82 eq) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, en bruto, HCl) como un sólido amarillo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,54 (s, 1 H), 4,91-4,85 (m, 1 H), 3,82-3,76 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 1,63 (d, 3 H) y 1,08-1,04 (m, 4 H). No se observaron dos protones intercambiables.

Etapa H: 1-(3-bromo-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina

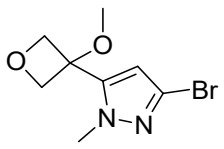


A una solución de 1-ciclopropil-5-(1-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-amina (2,8 g, 12,14 mmol, 1 eq, HCl) y $CuBr_2$ (1,63 g, 7,28 mmol, 0,6 eq) en MeCN (50 mL) se le agregó CuBr (87 mg, 606,75 µmol, 0,05 eq) y nitrito de terc-butilo (1,88 g, 18,20 mmol, 2,16 mL, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 10:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 57,0 % de rendimiento en dos etapas, 98 % de pureza en LCMS) como un aceite marrón.

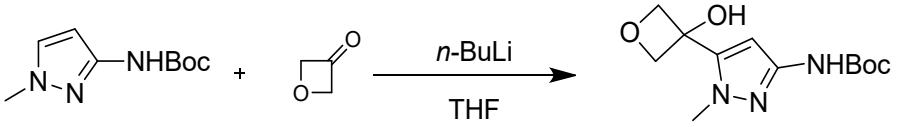
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,12 (s, 1 H), 3,96-3,90 (m, 1 H), 3,63-3,59 (m, 1 H), 2,24 (s, 6 H), 1,08 (d, 3 H) y 1,07-0,98 (m, 4 H).

LCMS: m/z 260 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio L4: 3-bromo-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol



Etapa A: (5-(3-hidroxioxetan-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo

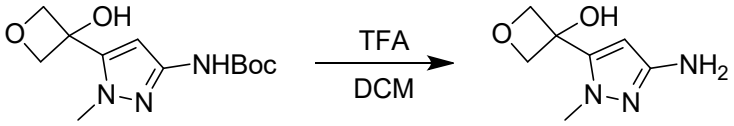


A una solución de (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (1 g, 5,07 mmol, 1 eq, obtenido de acuerdo con la Etapa A de la síntesis del intermedio L1) en THF (20 mL) se le agregó *n*-BuLi (2,5 M, 4,4 mL, 2,2 eq) a -75 °C. La mezcla se agitó a -75 °C durante 1 hora. Luego se agregó oxetan-3-ona (730 mg, 10,14 mmol, 2 eq) en la mezcla que antecede a -75 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter metil terc-butílico (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 27,25 % de rendimiento, 93 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6,42 (s, 1 H), 4,96 (d, 2 H), 4,86 (d, 2 H), 3,69 (s, 3 H) y 1,53 (s, 9 H). No se observaron dos protones intercambiables.

LCMS: m/z 270,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa B: 3-(3-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)oxetan-3-ol

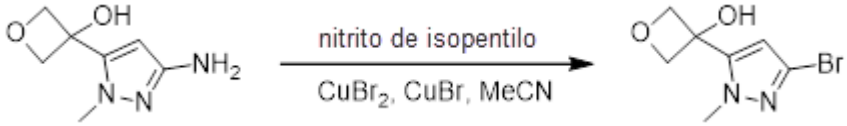


A una solución de (5-(3-hidroxioxetan-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (0,5 g, 1,86 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (7,7 g, 67,53 mmol, 36,37 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de $NH_3.H_2O$ en agua/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 31,84 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,35 (s, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 4,74 (d, 2 H), 4,68 (d, 2 H), 4,48 (s, 2 H) y 3,44 (s, 3 H).

LCMS: m/z 170,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: 3-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)oxetan-3-ol



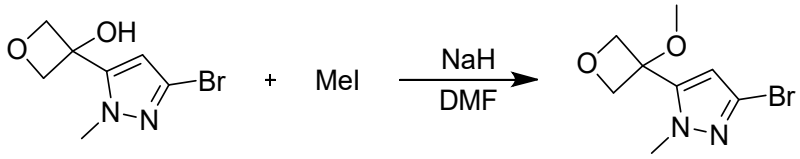
A una solución de 3-(3-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)oxetan-3-ol (2 g, 11,82 mmol, 1 eq) en MeCN (2 mL) se le agregó $CuBr_2$ (1,58 g, 7,09 mmol, 0,6 eq), CuBr (84 mg, 591,08 µmol, 0,05 eq) y nitrito de terc-butilo (1,83 g, 17,73 mmol, 2,11 mL, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de $NH_3.H_2O$/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 22,65 % de rendimiento, 78 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6,46 (s, 1 H), 4,94 (d, 2 H), 4,83 (s, 2 H) y 3,82 (s, 3 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 235,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: 3-bromo-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol

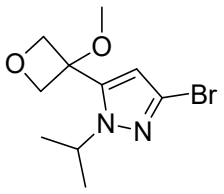


A una mezcla de NaH (257 mg, 6,44 mmol, 60 % en peso en aceite mineral, 1,5 eq) en DMF (10 mL) se le agregó 3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)oxetan-3-ol (1 g, 4,29 mmol, 1 eq) en partes a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego se agregó MeI (730 mg, 5,15 mmol, 1,2 eq) en la mezcla que antecede a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 × 10 mL) y salmuera (3 × 10 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de $NH_3.H_2O$/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 41,60 % de rendimiento, 98 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

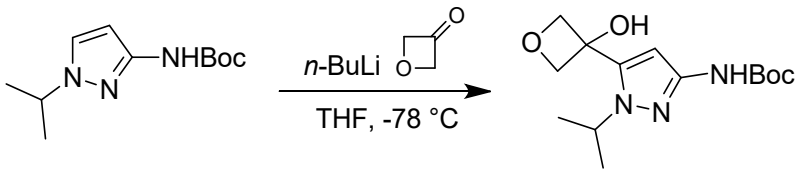
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6,57 (s, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H) y 3,07 (s, 3 H).

LCMS: m/z 247,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio L5: 3-bromo-1-isopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol



Etapa A: (5-(3-hidroxioxetan-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo



A una solución de (1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (14,8 g, 65,69 mmol, 1 eq, obtenido de acuerdo con la Etapa C de la síntesis del intermedio L2) en THF (300 mL) se le agregó por goteo *n*-BuLi (2,5 M, 57,81 mL, 2,2 eq) a -75 °C. La mezcla se agitó a -75 °C durante 1 hora. Luego se agregó oxetan-3-ona (14,20 g, 197,08 mmol, 3 eq) en la mezcla que antecede. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de H_2O (500 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (2 × 500 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 10:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (16 g, 81,9 % de rendimiento, 71 % de pureza en LCMS) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,09 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,99 (d, 2 H), 4,84 (d, 2 H), 4,25–4,21 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H) y 1,39 (d, 6 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 298,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

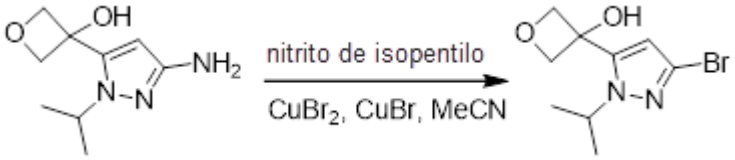
Etapa B: 3-(3-amino-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)oxetan-3-ol

A una solución de (5-(3-hidroxioxetan-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (5 g, 16,82 mmol, 1 eq) en DCM (100 mL) se le agregó TFA (23,10 g, 202,59 mmol, 12,05 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mayoría del solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de $NH_3.H_2O$/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 42,51 % de rendimiento, 94 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,35 (s, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 4,77-4,61 (m, 6 H), 4,14-4,04 (m, 1 H) y 1,29-1,22 (m, 6 H).

LCMS: m/z 198,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: 3-(3-bromo-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)oxetan-3-ol

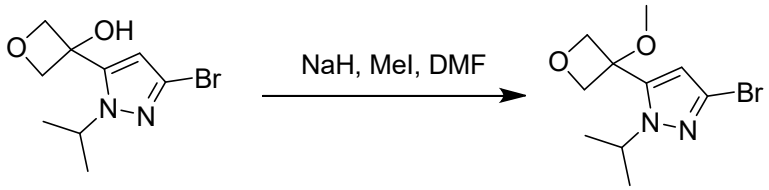


A una solución de 3-(3-amino-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)oxetan-3-ol (1,5 g, 4,82 mmol, 1 eq) en MeCN (8 mL) se le agregó CuBr (34 mg, 240,96 µmol, 0,05 eq) y $CuBr_2$ (646 mg, 2,89 mmol, 0,6 eq). Luego se agregó nitrito de terc-butilo (745 mg, 7,23 mmol, 1,5 eq) por goteo en la mezcla que antecede. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de $NH_3.H_2O$/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 58,81 % de rendimiento, 74 % de pureza en LCMS) como un aceite marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,21 (s, 1 H), 5,01-4,87 (m, 4 H), 3,75-3,69 (m, 1 H) y 1,47 (d, 6 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 263,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

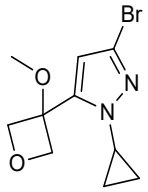
Etapa D: 3-bromo-1-isopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol



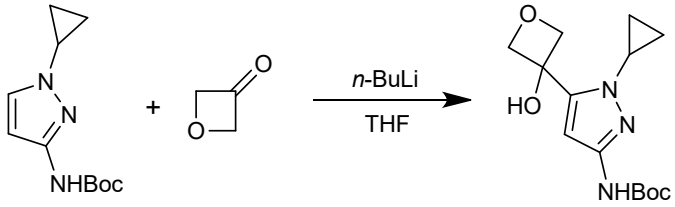
Una solución de 3-(3-bromo-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)oxetan-3-ol (0,8 g, 3,06 mmol, 1 eq) en DMF (10 mL) se enfrió hasta 0 °C. Luego se agregó NaH (147 mg, 3,68 mmol, 60 % en peso en aceite mineral, 1,2 eq) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se agregó MeI (652 mg, 4,60 mmol, 1,5 eq.) por goteo a la mezcla. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de $NH_3.H_2O$/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 28,83 % de rendimiento, 81 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,67 (s, 1 H), 4,84-4,76 (m, 4 H), 4,18-4,11 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H) y 1,32 (d, 6 H).

Intermedio L6: 3-bromo-1-ciclopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol



Etapa A: (1-ciclopropil-5-(3-hidroxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo

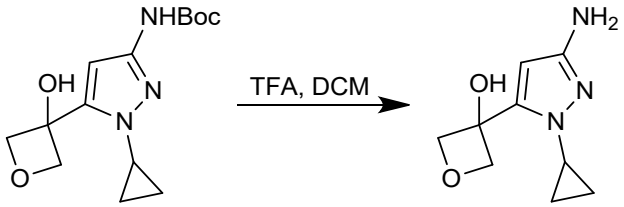


A una solución de (1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (15,5 g, 69,42 mmol, 1 eq, obtenido de acuerdo con la Etapa C de la síntesis del intermedio L3) en THF (200 mL) se le agregó por goteo *n*-BuLi (2,5 M, 61,09 mL, 2,2 eq) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó oxetan-3-ona (10,01 g, 138,84 mmol, 2 eq) por goteo en la mezcla que antecede a -70 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (70 mL) a 25 °C. La mezcla se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 30:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (15,2 g, 74,14 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,50 (s, 1 H), 6,33 (br s, 1 H), 4,89 (d, 2 H), 4,73 (d, 2 H), 3,54-3,30 (m, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 1,03-0,98 (m, 2 H) y 0,86-0,81 (m, 2 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 318,2 $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa B: 3-(3-amino-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)oxetan-3-ol



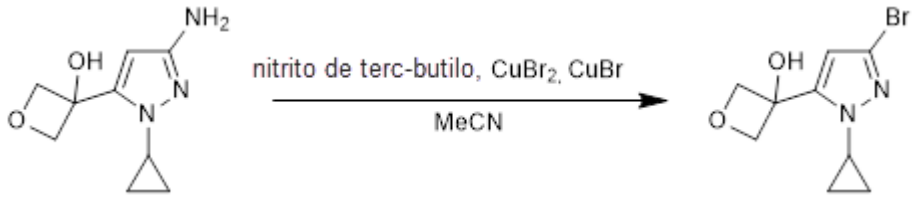
A una mezcla de (1-ciclopropil-5-(3-hidroxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo (5 g, 16,93 mmol, 1 eq) en DCM (50 mL) se le agregó TFA (30,80 g, 270,12 mmol, 15,96 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en MeOH (30 mL) y la mezcla se ajustó con

$NH_3.H_2O$ (25 %) a pH 9~10. La mayoría del sólido se precipitó. Luego, la mezcla se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,7 g, 81,69 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,60 (s, 1 H), 5,03 (d, 2 H), 4,88 (d, 2 H), 3,37-3,31 (m, 1 H), 1,17-1,15 (m, 2 H) y 0,92-0,88 (m, 2 H). No se observaron tres protones intercambiables.

LCMS: m/z 196,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: 3-(3-bromo-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)oxetan-3-ol

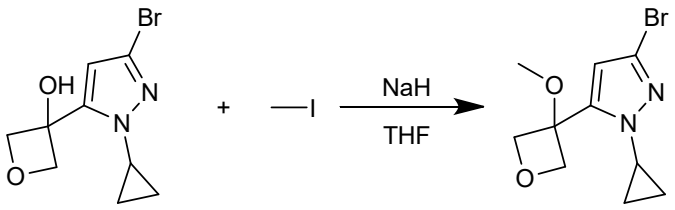


A una solución de 3-(3-amino-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)oxetan-3-ol (2,7 g, 13,83 mmol, 1 eq) en MeCN (30 mL) se le agregó CuBr (99 mg, 691,53 µmol, 0,05 eq) y $CuBr_2$ (1,54 g, 6,92 mmol, 0,5 eq). Luego se agregó nitrito de terc-butilo (2,14 g, 20,75 mmol, 2,47 mL, 1,5 eq) por goteo a la mezcla que antecede a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y $NH_3.H_2O$ (25 %, 20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,05 % de $NH_3.H_2O/CH_3CN$) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 39,07 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,26 (s, 1 H), 5,02 (d, 2 H), 4,90 (d, 2 H), 3,57-3,51 (m, 1 H), 1,27-1,25 (m, 2 H) y 1,00-0,94 (m, 2 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 259,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: 3-bromo-1-ciclopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol



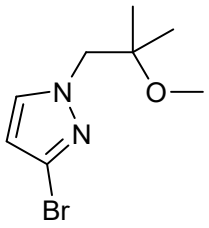
A una solución de 3-(3-bromo-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)oxetan-3-ol (1,2 g, 4,63 mmol, 1 eq) en THF (20 mL) se le agregó NaH (278 mg, 6,95 mmol, 60 % en peso en aceite mineral, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó MeI (4,5 g, 31,70 mmol, 6,85 eq) en la mezcla que antecede a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 20 °C y se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se

inactivó mediante adición de H_2O (40 mL) a 20 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 50:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (0,99 g, 78,26 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

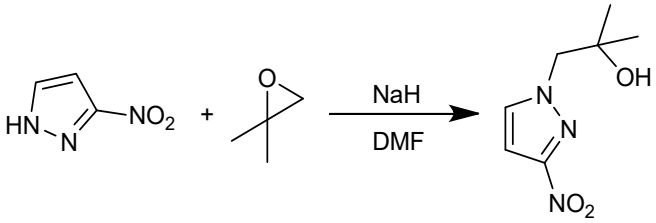
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,73 (s, 1 H), 4,88 (d, 2 H), 4,79-4,75 (m, 2 H), 3,48-3,41 (m, 1 H), 3,01 (s, 3 H), 1,08-1,05 (m, 2 H) y 0,92-0,87 (m, 2 H).

LCMS: m/z 275,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio L7: 3-bromo-1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol



Etapa A: 2-metil-1-(3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol

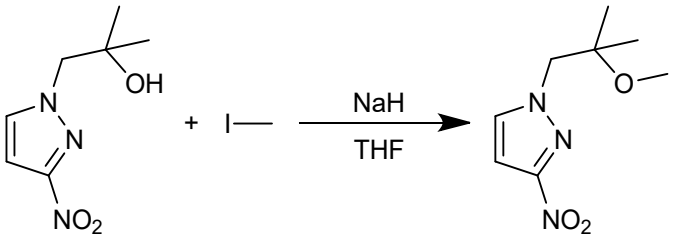


A una mezcla de 3-nitro-1*H*-pirazol (5 g, 44,22 mmol, 1 eq) en DMF (50 mL) se le agregó NaH (2,12 g, 53,06 mmol, 60 % en peso en aceite mineral, 1,2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó 2,2-dimetiloxirano (3,51 g, 48,64 mmol, 1,1 eq) en la mezcla que antecede a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,7 g, en bruto) como aceite amarillo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,60 (dd, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 4,21 (s, 2 H) y 1,27 (s, 6 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 208,1 $(M+Na)^+$ (ES^+).

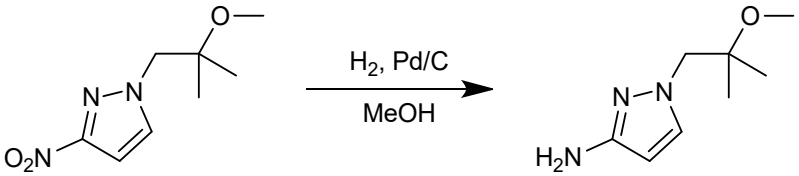
Etapa B: 1-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-nitro-1*H*-pirazol



A una mezcla de 2-metil-1-(3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol (3,7 g, 19,98 mmol, 1 eq) en THF (60 mL) se le agregó NaH (879 mg, 21,98 mmol, 60 % en peso en aceite mineral, 1,1 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se agregó MeI (4,25 g, 29,97 mmol, 1,5 eq) en la mezcla que antecede en partes a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (30 mL) a 25 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 50:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 18,2 % de rendimiento en dos etapas) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (d, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 3,24 (s, 3 H) y 1,16 (s, 6 H).

Etapa C: 1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-3-amina

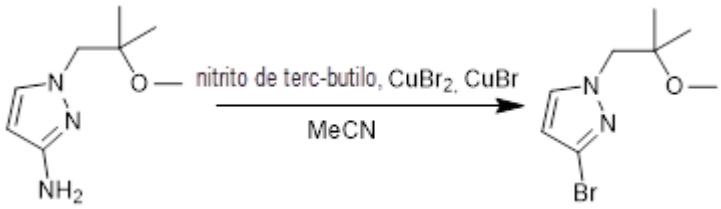


A una solución de 1-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-nitro-1*H*-pirazol (1,6 g, 8,03 mmol, 1 eq) en MeOH (20 mL) se le agregó Pd/C (0,5 g, 10 % en peso de carga sobre carbón activado) bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 horas bajo H_2 (40 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró el filtrado al vacío para obtener el compuesto del título (1,34 g, 98,59 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,20 (d, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,24 (s, 3 H) y 1,15 (s, 6 H).

LCMS: m/z 170,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: 3-bromo-1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol

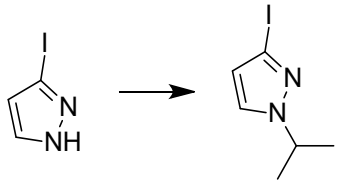


A una mezcla de 1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-3-amina (1,14 g, 6,74 mmol, 1 eq) en MeCN (20 mL) se le agregó nitrito de terc-butilo (1,04 g, 10,10 mmol, 1,5 eq), $CuBr_2$ (1,05 g, 4,72 mmol, 0,7 eq) y CuBr (48 mg, 336,83 µmol, 0,05 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,05 % de $NH_3.H_2O$/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (0,55 g, 35,02 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39 (d, 1 H), 6,26 (d, 1 H), 4,08 (s, 2 H), 3,23 (s, 3 H) y 1,14 (s, 6 H).

LCMS: m/z 257,0 $(M+Na)^+$ (ES^+).

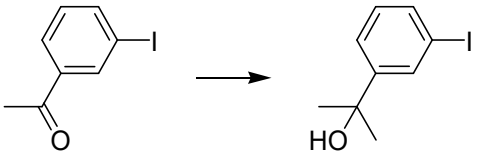
Intermedio L8: 3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol



A una solución de 3-yodo-1*H*-pirazol (10 g, 51,55 mmol, 1 eq) en DMF (100 mL) se le agregó NaHMDS (1 M, 61,86 mL, 1,2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego, se agregó una solución de 2-yodopropano (10,52 g, 61,86 mmol, 1,2 eq) en DMF (20 mL) por goteo a la mezcla que antecede. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 80 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo = 1:0 a 50:1) para proporcionar el compuesto del título (6,9 g, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,26 (d, 1 H), 6,40 (d, 1 H), 4,56-4,48 (m, 1 H) y 1,50 (d, 6 H).

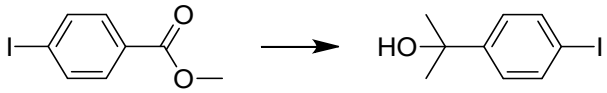
Intermedio L9: 2-(3-yodofenil)propan-2-ol



A una solución de 1-(3-yodofenil)etanona (1 g, 4,06 mmol, 1 eq) en THF (10 mL) se le agregó MeMgBr (3 M, 2,71 mL, 2 eq) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Waters Xbridge C18, 150 mm*50 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 32 %-62 %, 11,5 minutos) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 9,3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 1,57 (s, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Intermedio L10: 2-(4-yodofenil)propan-2-ol

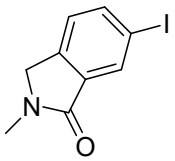


A una solución de 4-yodobenzoato (1 g, 3,82 mmol, 1 eq) en THF (10 mL) se le agregó MeMgBr (3 M, 5,09 mL, 4 eq). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo 10:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 56,3 % de rendimiento, 94 % de pureza en LCMS) como un aceite amarillo.

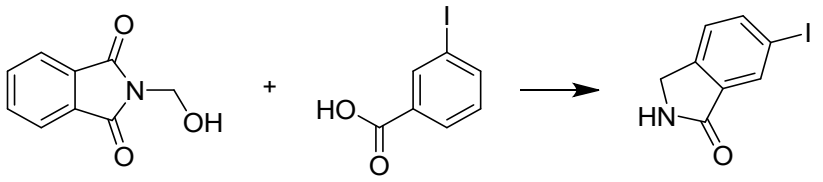
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 1,60 (s, 6H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 261,0 $(M-H)^-$ (ES^+)

Intermedio L11: 6-yodo-2-metilisoindolin-1-ona



Etapa A: 6-yodoisoindolin-1-ona

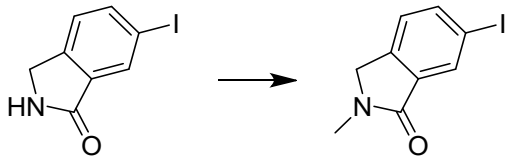


A una solución de ácido 3-yodobenzoico (1 g, 4,03 mmol, 1 eq) en H_2SO_4 concentrado (10 mL) se le agregó 2-(hidroximetil)isoindolin-1,3-diona (857 mg, 4,84 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se agregó en H_2O (100 mL) y se filtró. La torta de filtración se agregó en $NH_3 \cdot H_2O$ (15 mL, 25 % en peso en H_2O) y MeOH (15 mL), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 57,4 % de rendimiento, 94,0 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 7,95-7,95 (m, 2H), 7,41 (d,1 H), 4,37 (s, 2H).

LCMS: m/z 259,9 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa B: 6-yodo-2-metilisoindolin-1-ona

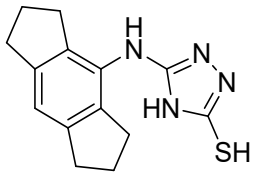


A una solución de 6-yodoisoindolin-1-ona (500 mg, 1,93 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL) a 0 °C se le agregó NaH (115 mg, 2,90 mmol, 60 % en peso en aceite mineral, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se agregó por goteo MeI (410 mg, 2,90 mmol, 1,5 eq). La mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las fases orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Xtimate C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 20 %-50 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 56,9 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

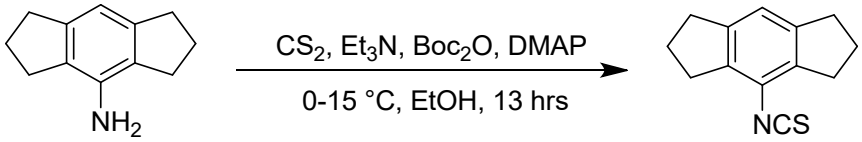
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,20 (s, 3H).

LCMS: m/z 274,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R1: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



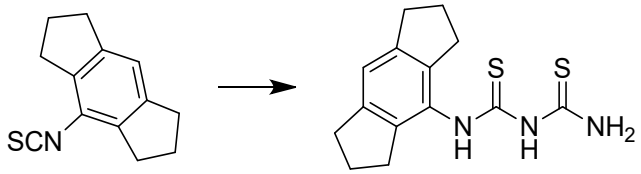
Etapa A: 4-isotiocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indaceno



A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina (60 g, 346,31 mmol, 1 eq) en EtOH (900 mL) se le agregó CS_2 (79,11 g, 1,04 mol, 3 eq) y TEA (35,04 g, 346,31 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Luego, se agregó Boc_2O (75,58 g, 346,31 mmol, 79,56 mL, 1 eq) y DMAP (1,27 g, 10,39 mmol, 0,03 eq) a la mezcla de reacción que antecede. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con PE (1,5 L) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (45 g, 60,35 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,00 (s, 1 H), 2,96-2,87 (m, 8 H) y 2,15-2,08 (m, 4 H).

Etapa B: 1-carbamotioil-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)tiourea

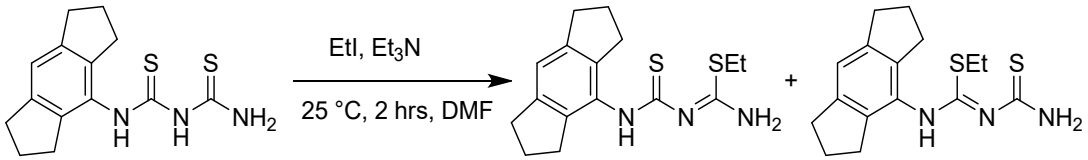


A una solución de tiourea (15,56 g, 204,35 mmol, 1 eq) en MeCN (800 mL) y H_2O (80 mL) se le agregó NaOH (8,17 g, 204,35 mmol, 1 eq). La mezcla resultante se calentó a 40 °C y se agitó durante 20 minutos. Luego, la mezcla se enfrió hasta 16 °C. Se agregó 4-isotiocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indaceno (44 g, 204,35 mmol, 1 eq) a la mezcla que antecede. La mezcla se agitó a 35 °C durante 12 horas. Se agregó H_2O (400 mL) en la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 2 con HCl concentrado. La mezcla se concentró al vacío para retirar la mayoría del MeCN y se precipitó el sólido. La mezcla se filtró y el sólido se secó para proporcionar el compuesto del título (30 g, 50,37 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,09 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H), 9,25-9,23 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 2,87-2,68 (m, 8 H) y 2,04-1,98 (m, 4 H).

LCMS: m/z 292,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

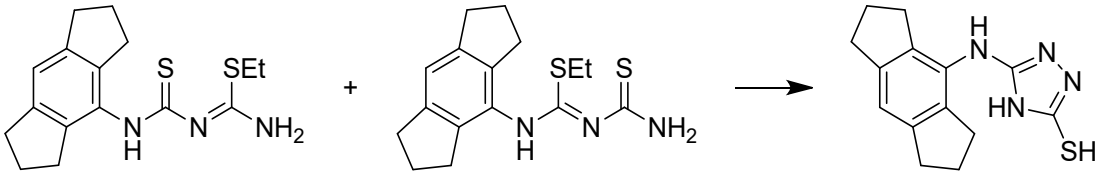
Etapa C: *N'*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamotioil-carbamimidotioato de etilo *N'*-carbamotioil-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamimidotioato de etilo



A una solución de 1-carbamotioil-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)tiourea (30 g, 102,94 mmol, 1 eq) en DMF (300 mL) se le agregó TEA (10,42 g, 102,94 mmol, 1 eq) y EtI (14,61 g, 93,68 mmol, 0,91 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 × 150 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con EtOH (100 mL) para proporcionar una mezcla de productos (17,8 g, 53,78 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: m/z 320 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol

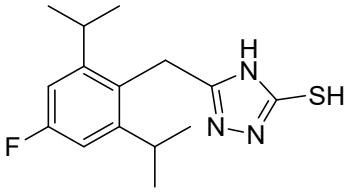


A una solución de *N'*-carbamotioil-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamimidotioato de etilo y *N'*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamotioilcarbamimidotioato de etilo (17,80 g, 55,36 mmol, mezcla, 1 eq) en EtOH (155 mL) y AcOH (15 mL) se le agregó NH_2NH_2 (56,57 g, 1,66 mol, 45 mL, 30 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se ajustó hasta pH 2 con HCl concentrado. Parte del sólido se precipitó y se filtró la mezcla. La torta de filtración se recolectó y se trituró con MeOH (300 mL) para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 17,25 % de rendimiento, 92,9 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

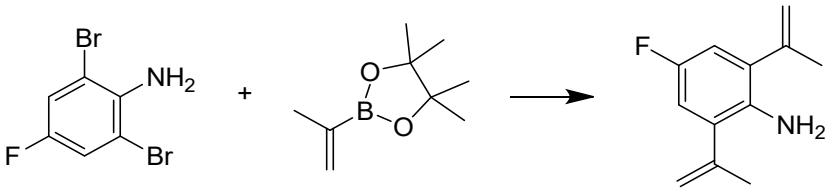
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,55 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 2,80 (t, 4 H), 2,63 (t, 4 H) y 2,00-1,92 (m, 4 H).

LCMS: m/z 273 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R2: 5-(4-fluoro-2,6-diisopropilbencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



Etapa A: 4-fluoro-2,6-di(prop-1-en-2-il)anilina

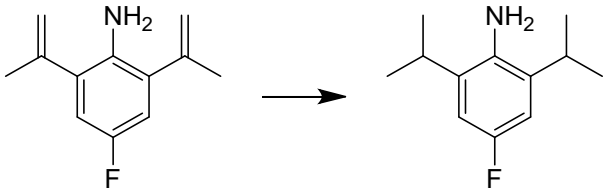


Una solución de 2,6-dibromo-4-fluoroanilina (10 g, 1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (16,67 g, 2,67 eq), Cs_2CO_3 (36,35 g, 3 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (2,72 g, 3,72 mmol, 0,1 eq) en dioxano (100 mL) y H_2O (10 mL) se desgasificó a presión reducida. La mezcla se calentó luego hasta 100 °C durante 3 horas en N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (200 mL) y se diluyó con EtOAc (150 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 1:0 a 100:1) para proporcionar el compuesto del título (8 g, 88,8 % de rendimiento, 78,9 % de pureza en LCMS) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,68 (d, 2 H), 5,32-5,31 (m, 2 H), 5,08 (d, 2 H), 3,84 (s, 2 H) y 2,07 (d, 6 H).

LCMS: m/z 192,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

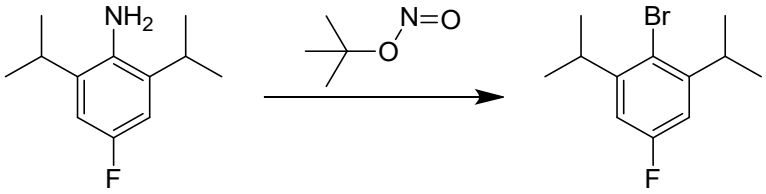
Etapa B: 4-fluoro-2,6-diisopropilanilina



A una solución de 4-fluoro-2,6-di(prop-1-en-2-il)anilina (8 g, 1 eq) en MeOH (150 mL) se le agregó Pd/C (624 mg, 10 % en peso de carga sobre carbón activado). Luego, la mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 (20 psi). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo H_2 (20 psi). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, elución solo con éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4 g, 62,78 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un aceite incoloro.

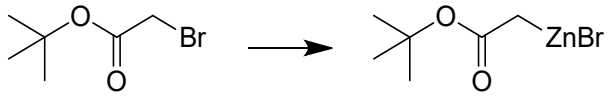
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,76 (d, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,99-2,89 (m, 2 H) y 1,26 (d, 12 H).
LCMS: m/z 196,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: 2-bromo-5-fluoro-1,3-diisopropilbenceno



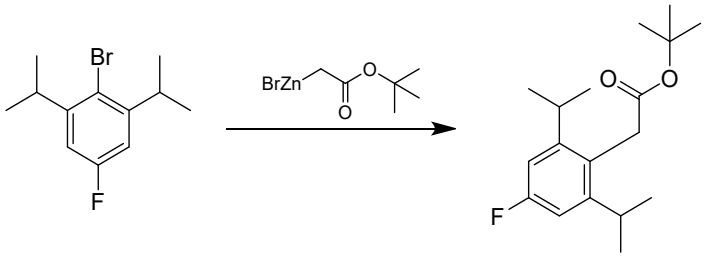
A una solución de 4-fluoro-2,6-diisopropilanilina (3,7 g, 18,95 mmol, 1 eq) en MeCN (180 mL) se le agregó CuBr (4,08 g, 1,5 eq), luego se agregó por goteo nitrito de terc-butilo (2,93 g, 1,5 eq) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, elución solo con éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (2,02 g, 41,14 % de rendimiento) como un sólido blanco.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,85 (d, 2 H), 3,55-3,48 (m, 2 H) y 1,24 (d, 12 H).

Etapa D: Bromuro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II)



Una mezcla de cinc (80 g) en HCl (1 M, 308 mL) se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla se filtró y la torta de filtrado se secó al vacío. A una suspensión del Zn pretratado (55 g, 841,11 mmol, 2,98 eq) en THF (550 mL) se le agregó TMSCl (3,06 g, 28,20 mmol, 0,1 eq) y 1,2-dibromoetano (5,30 g, 28,20 mmol, 0,1 eq) a 20 °C en N_2. Luego, se agregó 2-bromoacetato de terc-butilo (55 g, 281,97 mmol, 1 eq) en la mezcla a 50 °C en N_2. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla (cantidad teórica: 0,5 M, 550 mL, en solución de THF) se enfrió y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa E: 2-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)acetato de terc-butilo

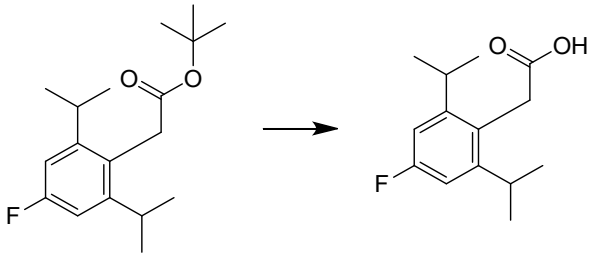


Una solución de 2-bromo-5-fluoro-1,3-diisopropilbenceno (16 g, 61,74 mmol, 1 eq) en THF (100 mL) se enfrió hasta 0 °C. Luego se agregó a la mezcla $Pd_2(dba)_3$ (2,83 g, 3,09 mmol,

0,05 eq), XPhos (2,94 g, 6,17 mmol, 0,1 eq) y bromuro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II) (0,5 M, 246,95 mL, en solución de THF, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 100:0 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (12 g, 59,42 % de rendimiento, 90 % de pureza en ^{1}H NMR) como un aceite rojo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,83 (d, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 3,21-3,14 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H) y 1,21 (d, 12 H).

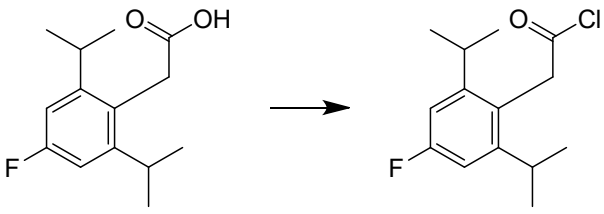
Etapa F: ácido 2-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)acético



A una solución de 2-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)acetato de terc-butilo (12 g, 40,76 mmol, 1 eq) en DCM (120 mL) se le agregó TFA (184,80 g, 39,76 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mayoría de los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (300 mL) y la mezcla se ajustó a pH 10 con solución acuosa de NaOH 2 M. La mezcla se lavó con EtOAc (3 × 500 mL) y se descartaron las fases orgánicas. La capa acuosa se ajustó a pH 3 con solución acuosa de HCl 1M y se extrajo con EtOAc (3 × 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (8 g, 82,36 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,24 (br s, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,16-3,06 (m, 2 H) y 1,18 (d, 12 H).

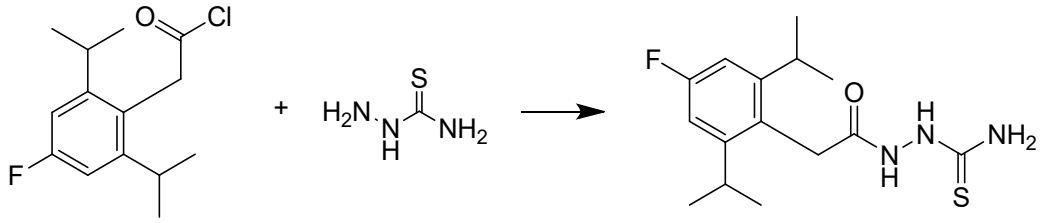
Etapa G: cloruro de 2-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)acetilo



Una solución de ácido 2-(4-fluoro-2,6-diisopropil-fenil)acético (1 g, 4,20 mmol, 1 eq) en $SOCl_2$ (15 mL) se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1 g, bruto) como un aceite amarillo, que se utilizó

en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa H: 2-(2-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)acetil)hidrazincarbotioamida

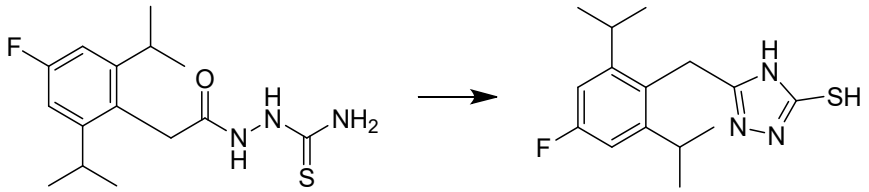


Una mezcla de hidrazincarbotioamida (0,35 g, 3,84 mmol, 1 eq) en piridina (4,25 g, 53,77 mmol, 14 eq) se enfrió hasta 0 °C, luego se agregó una solución de cloruro de 2-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)acetilo (1,04 g, 4,03 mmol, 1,05 eq) en tolueno (10 mL) por goteo en la mezcla que antecede. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 10:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 26,8 % de rendimiento en dos etapas, 79 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,91 (br s, 1 H), 9,29 (br s, 1 H), 7,90 (br s, 1 H), 7,53 (br s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 3,18-3,09 (m, 2 H), y 1,18 (d, 12 H).

LCMS: m/z 312,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa I: 5-(4-fluoro-2,6-diisopropilbencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol

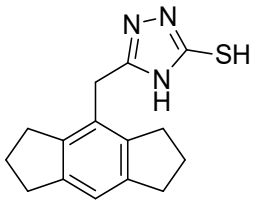


Una solución de 2-(2-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)acetil)hidrazincarbotioamida (250 mg, 802,78 µmol, 1 eq) en solución acuosa de NaOH (10 mL, 1,25 M, 15,57 eq) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH = 4 con solución acuosa de HCl 1N. Se formaron sólidos y se filtró la mezcla de suspensión. La torta de filtración se recolectó para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 72,18 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

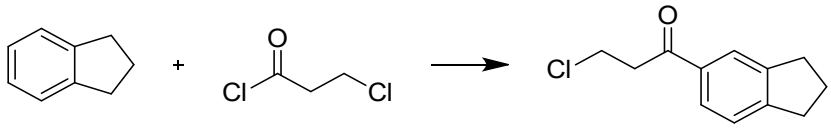
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,24 (br s, 1 H), 13,18 (s, 1 H), 6,95-6,93 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 3,09-3,04 (m, 2 H) y 1,12-1,10 (m, 12 H).

LCMS: m/z 294,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R3: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



Etapa A: 3-cloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)propan-1-ona

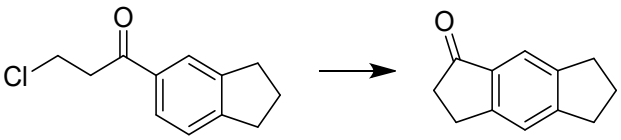


Una suspensión de $AlCl_3$ (225,67 g, 1,69 mol, 1 eq) en DCM (1 L) se enfrió hasta -10 °C en atmósfera de N_2. Luego, se agregó una mezcla de 2,3-dihidro-1*H*-indeno (200 g, 1,69 mol, 1 eq) y cloruro de 3-cloropropanoílo (214,88 g, 1,69 mol, 1 eq) en DCM (400 mL) por goteo a la suspensión que antecede. Luego de la adición, la mezcla se calentó hasta 27 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se agregó lentamente a una solución acuosa de HCl (2 N, 2,8 L) debajo de 10 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 L), una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1 L) y salmuera (500 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo (500 mL) para proporcionar el compuesto del título (260,44 g, 73,74 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 (s, 1 H), 7,79-7,76 (m, 1 H), 7,34-7,32 (d, 1 H), 3,96-3,93 (t, 2 H), 3,48-3,44 (t, 2 H), 3,00-2,96 (t, 4 H), 2,18-2,11 (m, 2 H).

LCMS: m/z 209,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa B: 2,3,6,7-tetrahidro-s-indacen-1(5*H*)-ona



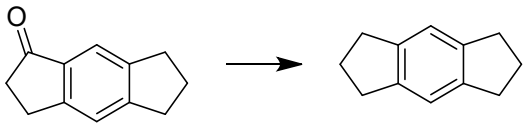
A H_2SO_4 concentrado (1,84 kg, 18,39 mol, 98 % en peso en solución acuosa, 37,25 eq) se le agregó 3-cloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)propan-1-ona (103 g, 493,57 mmol, 1 eq). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (4,5 L) y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtración se disolvió en EtOAc (500 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (500 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título

(60 g, 69,17 % de rendimiento, 98 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 3,08-2,96 (m, 2 H), 2,95-2,91 (m, 4 H), 2,70 (t, 2 H) y 2,15-2,05 (m, 2 H).

LCMS: m/z 173,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

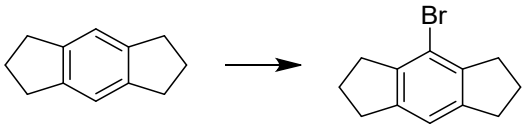
Etapa C: 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno



A una solución de 2,3,6,7-tetrahidro-s-indacen-1(5*H*)-ona (15 g, 87,10 mmol, 1 eq) en MeOH (200 mL) se agregó con CH_3SO_3H (16,94 g, 176,22 mmol, 2,02 eq) y $Pd(OH)_2/C$ (3,2 g, 20 % en peso de carga sobre carbón activado). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, elución solo con éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (12 g, 84,65 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,14 (s, 2 H), 3,00-2,85 (m, 8 H) y 2,16-2,09 (m, 4 H).

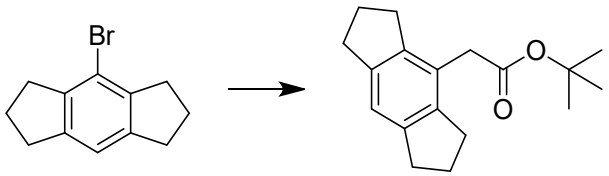
Etapa D: 4-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno



A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (11,5 g, 72,67 mmol, 1 eq) en CCl_4 (200 mL) se le agregó I_2 (922 mg, 3,63 mmol, 0,05 eq). Luego, una solución de Br_2 (12,19 g, 76,31 mmol, 1,05 eq) en CCl_4 (50 mL) se agregó por goteo a la mezcla que antecede a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con DCM (3 × 200 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, elución solo con éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (15 g, 87,04 % de rendimiento) como un aceite rojo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,00 (s, 1 H), 3,10-2,83 (m, 8 H) y 2,11 (m, 4 H)

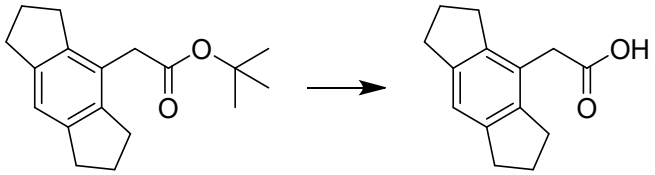
Etapa E: 2-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)acetato de terc-butilo



A una solución de 4-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (20 g, 84,34 mmol, 1 eq), $Pd_2(dba)_3$ (3,86 g, 4,22 mmol, 0,05 eq) y XPhos (4,02 g, 8,43 mmol, 0,1 eq) en THF (1 mL) se le agregó bromuro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II) (168,68 mmol, 500 mL, 0,5 M, en THF, 2 eq) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 500 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, elución solo con éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (20 g, 87,06 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,02 (s, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 2,90-2,84 (m, 8 H), 2,11-2,04 (m, 4 H) y 1,44 (s, 9 H).

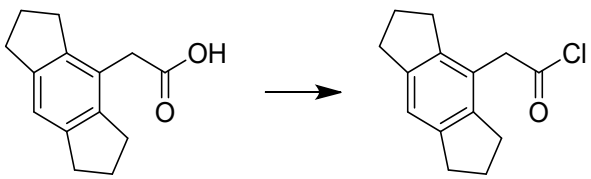
Etapa F: ácido 2-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)acético



A una solución de 2-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)acetato de terc-butilo (20 g, 73,43 mmol, 1 eq) en DCM (200 mL) se le agregó TFA (308 g, 2,70 mol, 36,79 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (300 mL) y la mezcla se ajustó a pH 8~9 con solución acuosa de NaOH (2 N). La fase acuosa se ajustó a pH 2~3 con una solución acuosa de HCl (1 N). Se formaron sólidos de gran tamaño y la mezcla se filtró. El sólido recolectado se secó para proporcionar el compuesto del título (12 g, 75,57 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,20 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 3,70 (s, 2 H), 2,82-2,70 (m, 8 H) y 2,03-1,94 (m, 4 H).

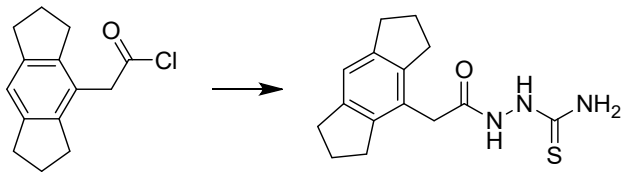
Etapa G: cloruro de 2-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)acetilo



Una solución de ácido 2-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)acético (10 g, 46,24 mmol, 1 eq) en $SOCl_2$ (82 g, 689,25 mmol, 14,91 eq) se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (10,85 g, 100,00 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa H:

2-(2-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)acetil)hidrazincarbotioamida

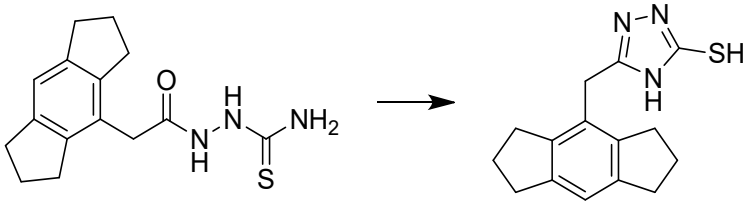


A una mezcla de hidrazincarbotioamida (4 g, 43,89 mmol, 1 eq) en piridina (49 g, 619,47 mmol, 14,11 eq) se le agregó por goteo una solución de cloruro de 2-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)acetilo (10,82 g, 46,09 mmol, 1,05 eq) en tolueno (50 mL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (20 mL, V:V = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (8 g, 62,98 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,91 (d, 1 H), 3,47 (s, 2 H), 2,79-2,74 (m, 8 H) y 1,98-1,96 (m, 4 H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

LCMS: m/z 290,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa I: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



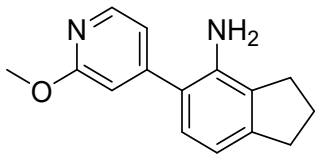
A una mezcla de 2-(2-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)acetil)hidrazin-carbotioamida (3 g, 10,37 mmol, 1 eq) en H_2O (100 mL) se le agregó NaOH (5 g, 125,01 mmol, 12,06 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH 3~4 con una solución acuosa de HCl (1 N) y se formaron sólidos. La mezcla se filtró y los sólidos se recolectaron para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 26,02 % de rendimiento, 61 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,30-13,07 (m, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 2,77-2,74

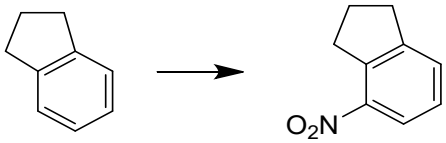
(m, 8 H) y 1,99-1,92 (m, 4 H).

LCMS: m/z 272,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R4: 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



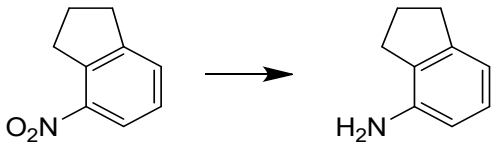
Etapa A: 4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indeno



A una mezcla de 2,3-dihidro-1*H*-indeno (60 g, 507,72 mmol, 1 eq) en H_2SO_4 concentrado (30 mL) se le agregó por goteo una solución de HNO_3 (50 mL, 69 % en peso en solución acuosa) en H_2SO_4 concentrado (50 mL) a 0 °C durante un plazo de 3,5 horas. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (600 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL), una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (500 mL) y salmuera (2 × 500 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo = 1:0 a 100:1) para proporcionar el compuesto del título (55 g, con otro regioisómero) como un aceite incoloro.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 3,41 (t, 2 H), 302 (t, 2 H) y 2,22-2,20 (m, 2 H).

Etapa B: 2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



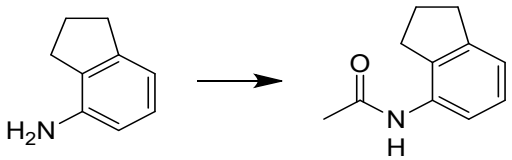
A una solución de 4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indeno (55 g, con otro regioisómero) en MeOH (500 mL) se le agregó Pd/C (5 g, 10 % en peso de carga en carbono activado) en N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H_2. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas bajo H_2 (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 1:0 a 100:4) para proporcionar el compuesto del

título (19,82 g, 42,55 % de rendimiento, 96,39 % de pureza en LCMS) como un aceite marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,01 (t, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 3,57 (br s, 2 H), 2,93 (t, 2 H), 2,75 (t, 2 H) y 2,16-2,08 (m, 2 H).

LCMS: m/z 134,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: *N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)acetamida

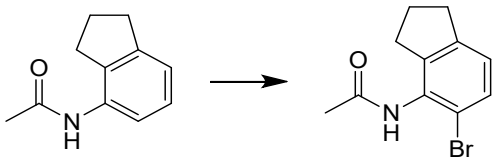


A una solución de 2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (19,8 g, 148,66 mmol, 1 eq) y TEA (19,56 g, 193,26 mmol, 1,3 eq) en DCM (300 mL) se le agregó por goteo Ac_2O (17,45 g, 170,96 mmol, 1,15 eq) a 0 °C durante 0,1 horas. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 16 °C y se agitó durante 1,4 horas. La mezcla se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con DCM (2 × 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (25,74 g, 95,54 % de rendimiento, 96,69 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (d, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 2,95 (t, 2 H), 2,81 (t, 2 H), 2,18 (s, 3 H) y 2,15-2,08 (m, 2 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 176,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: *N*-(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)acetamida



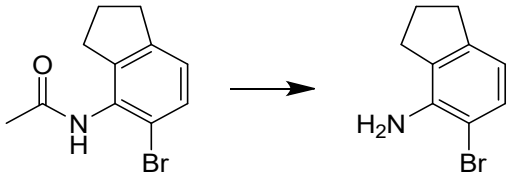
Una mezcla de *N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)acetamida (34,6 g, 197,46 mmol, 1 eq), ácido 4-metilbencenosulfónico (18,70 g, 108,60 mmol, 0,55 eq) y $Pd(OAc)_2$ (2,22 g, 9,87 mmol, 0,05 eq) se suspendió en tolueno (400 mL) y luego se agitó a 20 °C durante 0,5 horas en una atmósfera de aire. Luego se agregó NBS (38,66 g, 217,20 mmol, 1,1 eq) en la mezcla que antecede. La mezcla de reacción resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 10:1 a 2:1) para proporcionar el

compuesto del título (13,9 g, 27,17 % de rendimiento, 98,1 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 (d, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 2,92-2,83 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H) y 2,10-2,02 (m, 2 H).

LCMS: m/z 254,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa E: 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

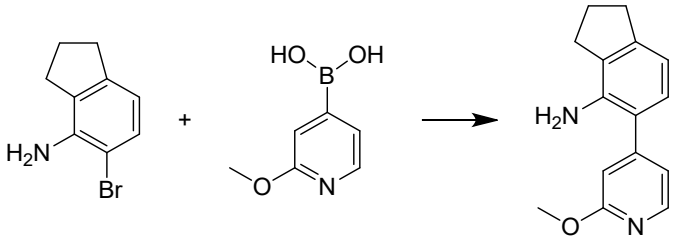


Una mezcla de *N*-(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)acetamida (45,68 g, 179,76 mmol, 1 eq) en EtOH (200 mL) y HCl concentrado (300 mL) se agitó a 80 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC en un baño de hielo y se precipitó el sólido. La suspensión se filtró. La torta de filtrado se lavó con agua helada (50 mL) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (34,1 g, 71,81 % de rendimiento, 94,08 % de pureza en LCMS, sal de HCl) como un sólido gris.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,67 (br s, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 2,85 (t, 2 H), 2,79 (t, 2 H) y 2,04-1,96 (m, 2 H).

LCMS: m/z 212,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa F: 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



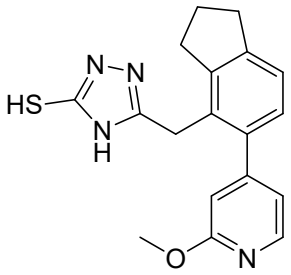
Una mezcla de ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (25,11 g, 164,15 mmol, 1,2 eq), 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (34 g, 136,80 mmol, 1 eq, sal de HCl) y K_2CO_3 (60,50 g, 437,74 mmol, 3,2 eq) en dioxano (500 mL) y H_2O (100 mL) se desgasificó con N_2 durante 15 minutos antes de agregar $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (6 g, 7,35 mmol, 0,053 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 12 horas en N_2. La mezcla se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 700 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 0:1 a 1:10) para proporcionar el compuesto del título (27,4 g, 79,19 % de

rendimiento, 95 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

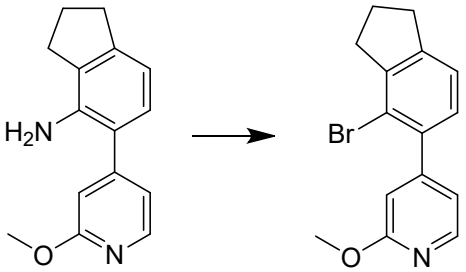
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22 (d, 1 H), 7,03-7,00 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,77 (br s, 2 H), 2,97 (t, 2 H), 2,77 (t, 2 H) y 2,21-2,13 (m, 2 H).

LCMS: m/z 241,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R5: 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



Etapa A: 4-(4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-metoxipiridina

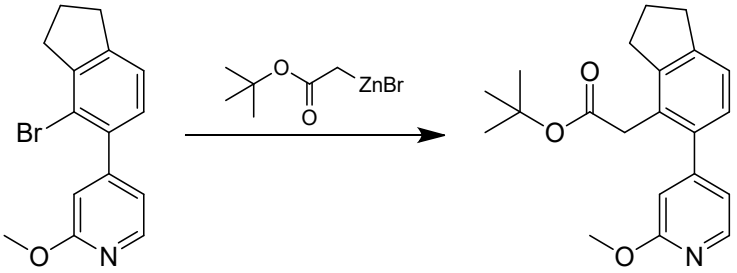


A una mezcla de 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4**) (28 g, 116,52 mmol, 1 eq) en MeCN (300 mL) se le agregó nitrito de isopentilo (16,38 g, 139,83 mmol, 1,2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos bajo N_2. Se agregó CuBr (17,05 g, 118,85 mmol, 1,02 eq) en la mezcla que antecede a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 1:0 a 20:1) para proporcionar el compuesto del título (15 g, 37,10 % de rendimiento, 87,66 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 6,94 (dd, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,08 (t, 2 H), 3,03 (t, 2 H) y 2,20-2,10 (m, 2 H).

LCMS: m/z 304,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa B: 2-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetato

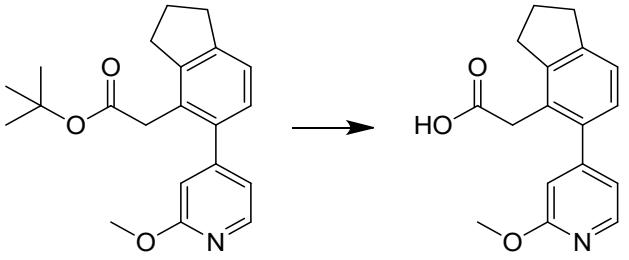


A una mezcla de 4-(4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-metoxipiridina (15 g, 49,31 mmol, 1 eq), XPhos (2,35 g, 4,93 mmol, 0,1 eq) y $Pd_2(dba)_3$ (2,26 g, 2,47 mmol, 0,05 eq) en THF (50 mL) se le agregó una solución de bromuro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)cinc (II) en THF (0,5 M, 296 mL, 3 eq) a 20 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas bajo N_2. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 1:0 a 20:1) para proporcionar el compuesto del título (15 g, 83,26 % de rendimiento, 92,91 % de pureza en LCMS) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,17 (dd, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,86 (dd, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,47 (s, 2 H), 3,01 (t, 2 H), 2,90 (t, 2 H), 2,18-2,10 (m, 2 H) y 1,43 (s, 9 H).

LCMS: m/z 340,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: ácido 2-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)acético



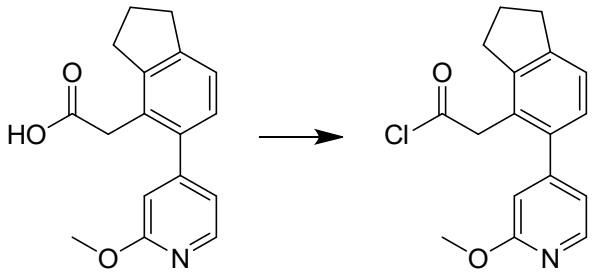
A una solución de 2-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)acetato de terc-butilo (16 g, 47,14 mmol, 1 eq) en DCM (100 mL) se le agregó TFA (154 g, 1,35 mol, 28,65 eq) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 20:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (12 g, 87,17 % de rendimiento, 97,02 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,89 (br s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,58 (s, 2 H), 3,00 (t, 2 H), 2,92 (t, 2 H) y 2,19-2,10 (m, 2

H).

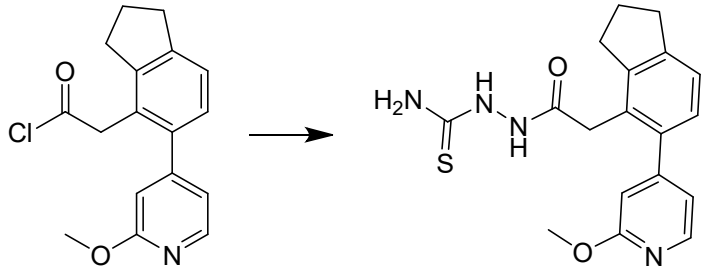
LCMS: m/z 284,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: cloruro de 2-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)acetilo



A una solución de ácido 2-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acético (4 g, 14,12 mmol, 1 eq) y DMF (51 mg, 705,91 µmol, 0,05 eq) en DCM (30 mL) se le agregó cloruro de oxalilo (8,96 g, 70,59 mmol, 5 eq) a 0 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,3 g, bruto) como un aceite amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa E: 2-(2-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)acetil)hidrazincarbotioamida

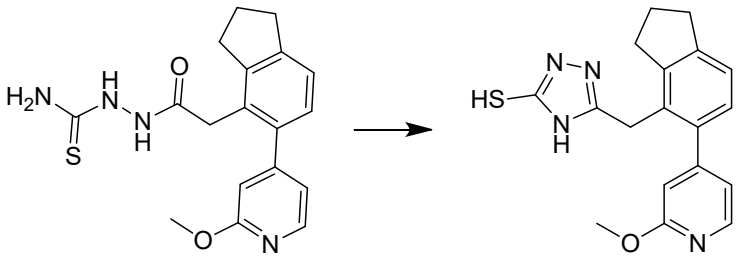


A una solución de aminotiourea (1,30 g, 14,25 mmol, 1 eq), piridina (40 mL) y DCM (40 mL) se le agregó cloruro de 2-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)acetilo (4,3 g, 14,25 mmol, 1 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con agua (20 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se precipitó el sólido. El sólido se recolectó y se trituró con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (5 mL, v:v = 1:1) durante 15 minutos. El sólido se recolectó y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 31,8 % de rendimiento en dos etapas, 90,4 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,87 (br s, 1 H), 9,30 (br s, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,87 (br s, 1 H), 7,42 (br s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,43 (s, 2 H), 2,93-2,83 (m, 4 H) y 2,06-1,98 (m, 2 H).

LCMS: m/z 357,1 $(M+H)^+$.

Etapa F: 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol

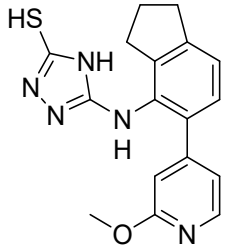


Una mezcla de 2-(2-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)acetil)-hidrazincarbotioamida (1,6 g, 4,49 mmol, 1 eq) y una solución acuosa de NaOH (35,91 g, 44,89 mmol, 5 % en peso en solución acuosa, 10 eq) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se ajustó a pH 2 con una solución acuosa de HCl (1 M) a 0 °C. El sólido se precipitó. El sólido se recogió y se secó para dar el compuesto del título (1,1 g, 72,41 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

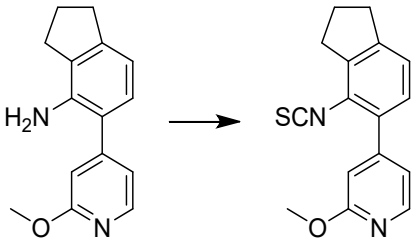
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,22 (br s, 1 H), 13,13 (br s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,77 (s, 2 H), 2,94-2,90 (m, 2 H), 2,74-2,67 (m, 2 H) y 2,06-2,00 (m, 2 H).

LCMS: m/z 339,1 $(M+H)^+$.

Intermedio R6: 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



Etapa A: 4-(4-isotiocianato-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-metoxipiridina



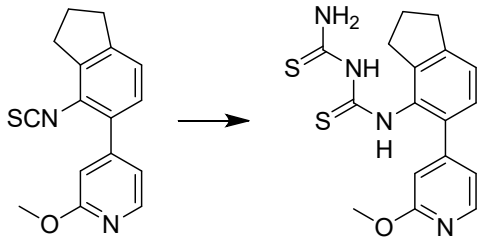
A una solución de dicloruro de tiocarbonilo (3,83 g, 33,29 mmol, 2 eq) y $CaCO_3$ (3,33 g, 33,29 mmol, 2 eq) en DCM (40 mL) y H_2O (20 mL) se le agregó por goteo una solución de 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4**) (4 g, 16,65 mmol, 1 eq)

en DCM (20 mL) a 16 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 16 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con DCM (2 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 1:0 a 20:1) para proporcionar el compuesto del título (5,4 g, 96,51 % de rendimiento, 84 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,24 (d, 1 H), 7,22-7,14 (m, 2 H), 6,99 (dd, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,01 (s, 3H), 3,10 (t, 2 H), 3,01 (t, 2 H) y 2,23-2,15 (m, 2 H).

LCMS: m/z 283,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

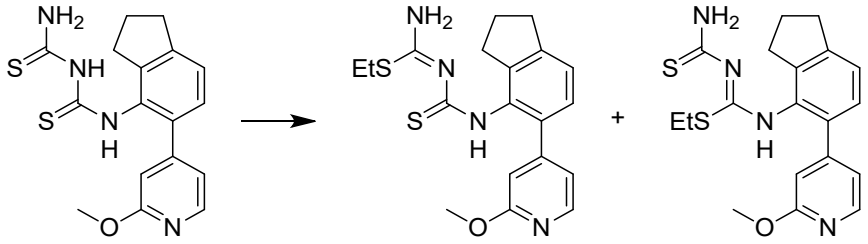
Etapa B: 1-carbamotioil-3-[5-(2-metoxi-4-piridil)indan-4-il]tiourea



A una solución agitada de tiourea (2,16 g, 28,33 mmol, 2 eq) en THF (50 mL) se le agregó *t*-BuONa (2,04 g, 21,25 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Luego, a esta mezcla se le agregó 4-(4-isotiocianato-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-metoxipiridina (4 g, 14,17 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (200 mL) y se acidificó a pH 7 con una solución acuosa de HCl (6 N). La capa orgánica se separó y se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (7 g, 99,24 % de rendimiento, 72 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo claro.

LCMS: m/z 359,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: *N'*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)carbamotioil-carbamimidotioato de etilo y *N'*-carbamotioil-*N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)carbamimidotioato de etilo



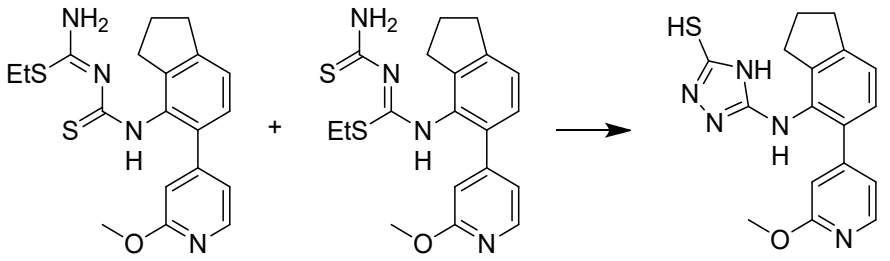
A una solución agitada de 1-carbamotioil-3-[5-(2-metoxi-4-piridil)indan-4-il]tiourea (7 g, 14,06

mmol, 1 eq) en DMF (70 mL) se le agregó TEA (2,85 g, 28,12 mmol, 2 eq). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 0,5 horas y luego a esta mezcla se le agregó EtI (1,86 g, 11,95 mmol, 0,85 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 400 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 600 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 20:1 a 12:1) para proporcionar el compuesto del título (3,4 g, mezcla) como un sólido amarillo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,91 (br s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 9,25 (br s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,96-2,88 (m, 4 H), 2,66 (t, 2 H), 2,06-2,01 (m, 2 H) y 1,02 (t, 3 H).

LCMS: m/z 387,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol

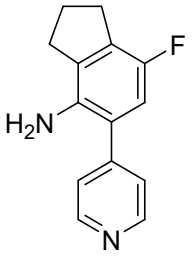


A una mezcla de *N'*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-carbamotioilcarbamimidotioato de etilo y *N'*-carbamotioil-*N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)carbamimidotioato de etilo (3,2 g, 8,28 mmol, 1 eq) en EtOH (27 mL) y AcOH (3 mL) se le agregó $NH_2NH_2.H_2O$ (12,69 g, 248,36 mmol, 98 % en peso en solución acuosa, 30 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de $NH_3.H_2O$-MeCN) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 7,9 % de rendimiento en dos etapas, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

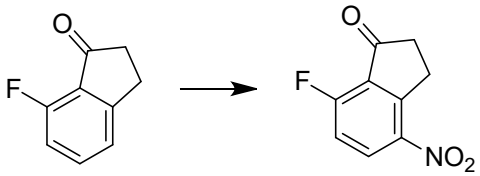
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,12 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,94 (dd, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,92 (t, 2 H), 2,70 (t, 2 H) y 2,04-1,97 (m, 2 H). No se observaron dos protones intercambiables.

LCMS: m/z 340,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R7: 7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



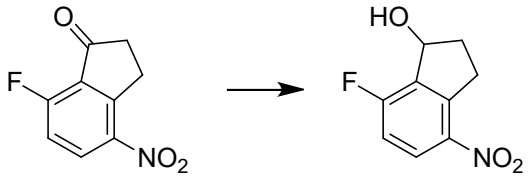
Etapa A: 7-fluoro-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona



A una mezcla de 7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (10 g, 66,60 mmol, 1 eq) en H_2SO_4 concentrado (100 mL) se le agregó por goteo una solución de HNO_3 (86,58 mmol, 5,65 mL, 69 % en peso en solución acuosa, 1,3 eq) en H_2SO_4 concentrado (20 mL) a -15 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 10 minutos. La reacción se inactivó con agua (1 L) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 × 1 L). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 20:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (5,4 g, 38 % de rendimiento, 92,8 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 (dd, 1 H), 7,24 (t, 1 H), 3,67 (t, 2 H) y 2,83 (t, 2 H).

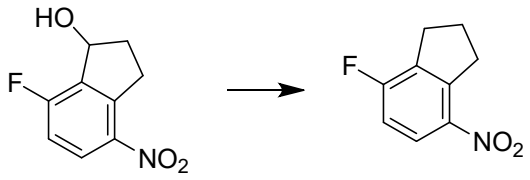
Etapa B: 7-fluoro-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol



A una mezcla de 7-fluoro-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (24 g, 122,98 mmol, 1 eq) en MeOH (400 mL) se le agregó $NaBH_4$ (9,31 g, 245,97 mmol, 2 eq) en partes. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 0,5 horas. La mezcla se vertió en el agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (22 g, en bruto) como un aceite marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,21 (dd, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 5,59-5,52 (m, 1 H), 3,64-3,59 (m, 1 H), 3,43-3,40 (m, 1 H), 2,56-2,51 (m, 1 H) y 2,21-2,16 (m, 2 H).

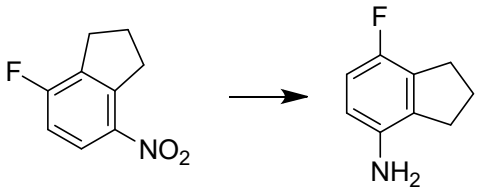
Etapa C: 4-fluoro-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indeno



A una mezcla de 7-fluoro-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (22 g, 111,58 mmol, 1 eq) en TFA (200 mL) se le agregó Et_3SiH (38,92 g, 334,75 mmol, 3 eq) en una parte. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y luego se inactivó con una solución acuosa de NaOH (1 M, 100 mL). Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (35 g, en bruto) como un aceite marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (dd, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 3,57 (t, 2 H), 3,04 (t, 2 H) y 2,25-2,18 (m, 2 H).

Etapa D: 7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

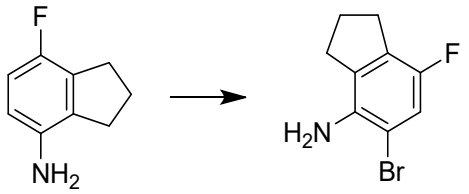


A una mezcla de 4-fluoro-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indeno (35 g, 193,20 mmol, 1 eq) en MeOH (200 mL) se le agregó Pd/C (5 g, 10 % en peso de carga en carbón activado) en una parte a 25 °C bajo nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 50:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (11,5 g, 61,9 % de rendimiento en tres etapas) como un sólido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,69 (t, 1 H), 6,44 (dd, 1 H), 3,45 (br s, 2 H), 2,95 (t, 2 H), 2,75 (t, 2 H) y 2,19-2,11 (m, 2 H).

LCMS: m/z 152,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

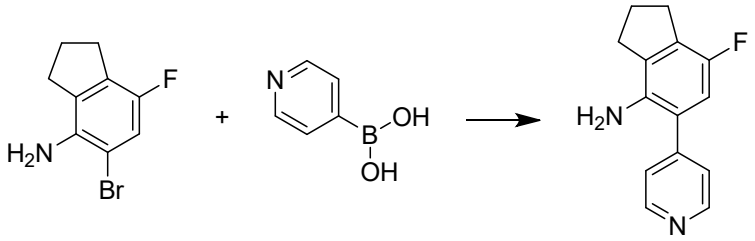
Etapa E: 5-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



A una solución de 7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (3,5 g, 23,15 mmol, 1 eq) en tolueno (40 mL) se le agregó NBS (4,33 g, 24,31 mmol, 1,05 eq) a 25 °C en una sola parte. La mezcla de reacción se tornó inmediatamente marrón oscuro y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo = 1:0 a 20:1) para proporcionar el compuesto del título (2,87 g, 53 % de rendimiento) como un sólido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,99 (d, 1 H), 3,81 (br s, 2 H), 2,92 (t, 2 H), 2,78 (t, 2 H) y 2,21-2,13 (m, 2 H).

Etapa F: 7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

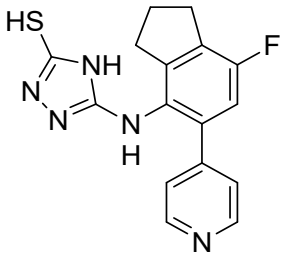


A una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (5 g, 21,73 mmol, 1 eq) y ácido piridin-4-ilborónico (2,94 g, 23,91 mmol, 1,1 eq) en dioxano (80 mL) y H_2O (10 mL) se le agregó K_2CO_3 (7,51 g, 54,33 mmol, 2,5 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (795 mg, 1,09 mmol, 0,05 eq) en una parte bajo N_2. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo = 10:1 a 1:3) para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 90 % de rendimiento) como un sólido marrón.

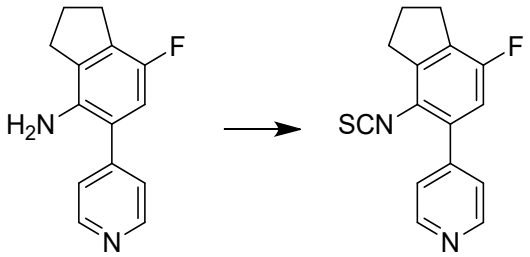
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,68 (dd, 2 H), 7,40 (dd, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 3,56 (br s, 2 H), 3,01 (t, 2 H), 2,80 (t, 2 H) y 2,26-2,18 (m, 2 H).

LCMS: m/z 229,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R8: 5-((7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



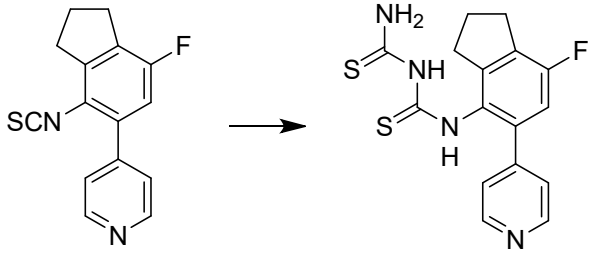
Etapa A: 4-(7-fluoro-4-isotiocianato-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il) piridina



Una solución de 7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R7**) (6 g, 26,29 mmol, 1 eq) en DCM (60 mL) se agregó en otra solución de dicloruro de tiocarbonilo (4,53 g, 39,43 mmol, 1,5 eq) y $CaCO_3$ (4,21 g, 42,06 mmol, 1,6 eq) en DCM (120 mL) y H_2O (60 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (2 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo = 50:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (3 g, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (d, 2 H), 7,41 (d, 2 H), 6,91 (d, 1 H), 3,14 (t, 2 H), 3,05 (t, 2 H) y 2,29-2,21 (m, 2 H).

Etapa B: 1-carbamotioil-3-[7-fluoro-5-(4-piridil)indan-4-il]tiourea



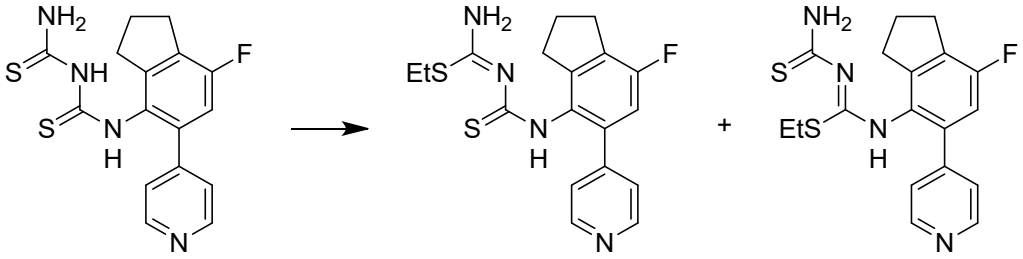
A una mezcla de tiourea (1,69 g, 22,20 mmol, 2 eq) en THF (30 mL) se le agregó *t*-BuONa (1,60 g, 16,65 mmol, 1,5 eq) en una parte bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C

durante 0,5 horas. Luego, la solución de 4-(7-fluoro-4-isotiocianato-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)piridina (3 g, 11,10 mmol, 1 eq) en THF (15 mL) se agregó a la mezcla que antecede y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con ácido cítrico (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,3 g, en bruto) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,61 (dd, 2 H), 7,41 (dd, 2 H), 7,14 (d, 1 H), 2,99-2,77 (m, 4 H) y 2,25-2,15 (m, 2 H). No se observaron cuatro protones intercambiables.

LCMS: m/z 347,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: *N'*-(7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)carbamotioil-carbamimidotioato de etilo y *N'*-carbamotioil-*N*-(7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)carbamimidotioato de etilo

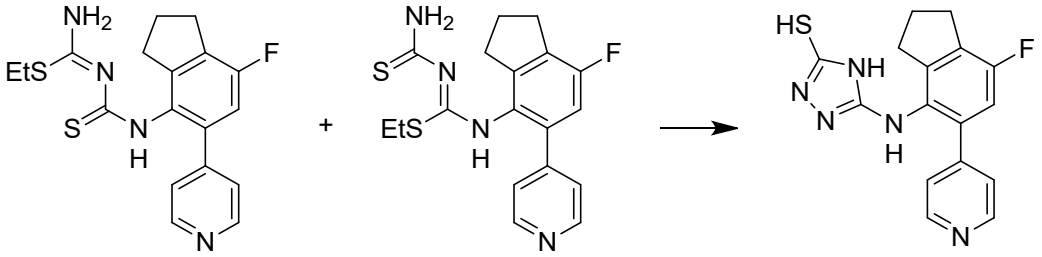


A una mezcla de 1-carbamotioil-3-[7-fluoro-5-(4-piridil)indan-4-il]tiourea (7,8 g, 13,73 mmol, 1 eq) y TEA (2,08 g, 20,60 mmol, 1,5 eq) en DMF (80 mL) se le agregó EtI (2,03 g, 13,05 mmol, 0,95 eq) en una parte. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (2,4 g, mezcla) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,60-8,54 (m, 2 H), 7,48-7,36 (m, 2 H), 7,17-7,03 (m, 1 H), 3,01-2,98 (m, 4 H), 2,99-2,95 (m, 2 H), 2,20-2,10 (m, 2 H) y 1,08-0,97 (m, 3 H). No se observaron tres protones intercambiables.

LCMS: m/z 375,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

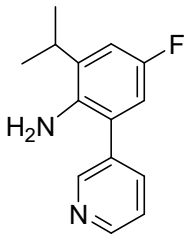
Etapa D: 5-((7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



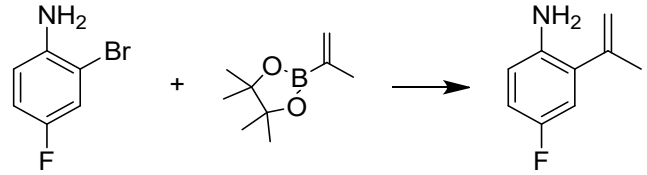
A una mezcla de *N'*-carbamotioil-*N*-(7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)carbamimidotioato de etilo y *N'*-(7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)carbamotioilcarbamimidotioato de etilo (0,9 g, 865,16 µmol, 1 eq) en EtOH (10 mL) y AcOH (1 mL) a 25 °C se le agregó $NH_2NH_2.H_2O$ (1,33 g, 25,95 mmol, 98 % en peso en solución acuosa, 30 eq) en una parte bajo N_2. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de $NH_3.H_2O$-MeCN) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 11,7 % de rendimiento en tres etapas) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,56 (d, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 7,36 (d, 2 H), 7,04 (d, 1 H), 2,96 (t, 2 H), 2,76 (t, 2 H) y 2,09-2,06 (m, 2 H). No se observaron dos protones intercambiables.
LCMS: m/z 328,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R9: 4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)anilina



Etapa A: 4-fluoro-2-(prop-1-en-2-il)anilina



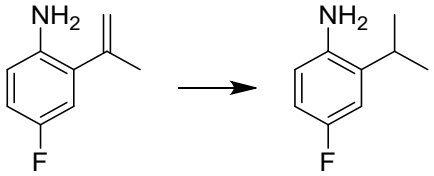
A una mezcla de 2-bromo-4-fluoroanilina (39 g, 205,25 mmol, 1 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (36,21 g, 215,51 mmol, 1,05 eq) y K_2CO_3 (70,92 g, 513,12 mmol, 2,5 eq.) en dioxano (200 mL) y H_2O (40 mL) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (7,51 g, 10,26 mmol, 0,05 eq). Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (600 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(2 × 600 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo, 1:0 a 100:1) para proporcionar el compuesto del título (27 g, 89 % de pureza en LCMS, 77,44 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,81-6,76 (m, 2 H), 6,66-6,62 (m, 1 H), 5,38 (s, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 3,69 (br s, 2 H) y 1,25 (s, 3 H).

LCMS: m/z 152,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa B: 4-fluoro-2-isopropilanilina

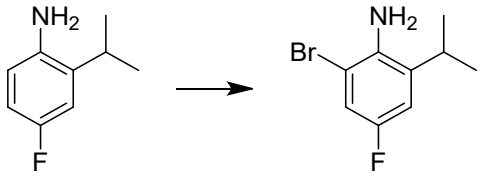


A una solución de 4-fluoro-2-(prop-1-en-2-il)anilina (21 g, 138,91 mmol, 1 eq) en MeOH (300 mL) se le agregó Pd/C (2,1 g, 10 % en peso de carga en carbón activado) en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo H_2 (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 g, en bruto) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,86 (dd, 1 H), 6,75-6,72 (m, 1 H), 6,63-6,61 (m, 1 H), 3,50 (br s, 2 H), 2,95-2,84 (m, 1 H) y 1,25 (d, 6 H).

LCMS: m/z 154,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

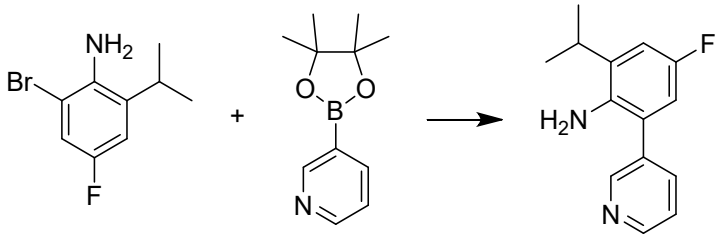
Etapa C: 2-bromo-4-fluoro-6-isopropilanilina



A una solución de 4-fluoro-2-isopropilanilina (20 g, 130,55 mmol, 1 eq) en tolueno (250 mL) se le agregó NBS (23,24 g, 130,55 mmol, 1 eq) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 250 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 400 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, elución solo con éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (30 g, 93,0 % de rendimiento en dos etapas) como un aceite negro amarronado.

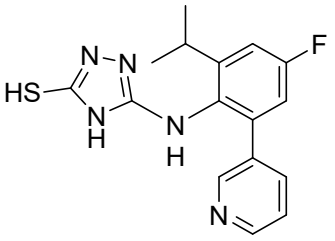
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,99 (dd, 1 H), 6,78 (dd, 1 H), 3,91 (br s, 2 H), 2,88-2,71 (m, 1 H) y 1,17 (d, 6 H).
LCMS: m/z 232,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: 4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)anilina

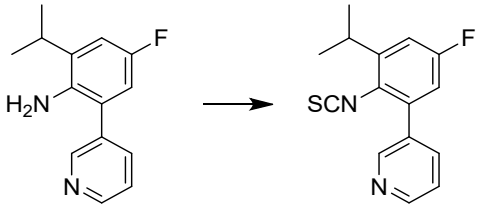


A una solución de 2-bromo-4-fluoro-6-isopropilanilina (21 g, 90,48 mmol, 1 eq) en dioxano (450 mL) y H_2O (90 mL) se le agregó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (22,26 g, 108,58 mmol, 1,2 eq) y Na_2CO_3 (23,98 g, 226,20 mmol, 2,5 eq). Luego, la mezcla de reacción se purgó con N_2 tres veces. Luego se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (5,10 g, 6,97 mmol, 0,077 eq) a la muestra que antecede bajo atmósfera de N_2. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (800 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 600 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 800 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 50:1 a 1:1) y luego se trituró con hexano (40 mL) para proporcionar el compuesto del título (17 g, 81,59 % de rendimiento) como un sólido gris.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (d, 1 H), 8,63 (dd, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,41-7,38 (m, 1 H), 6,94 (dd, 1 H), 6,71 (dd, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 2,97-2,88 (m, 1 H) y 1,30 (d, 6 H).
LCMS: m/z 231,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R10: 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



Etapa A: 3-(5-fluoro-3-isopropil-2-isotiocianatofenil)piridina

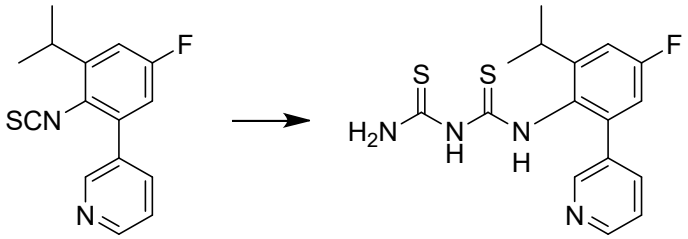


Una solución de 4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)anilina (**Intermedio R9**) (1 g, 4,34 mmol, 1 eq) en EtOH (10 mL) se trató con CS_2 (1,32 g, 17,37 mmol, 4 eq), seguido por TEA (439 mg, 4,34 mmol, 1 eq). Después de agitar a 20 °C durante 1 hora, se agregó Boc_2O (947 mg, 4,34 mmol, 1 eq) y DMAP (15 mg, 130,28 µmol, 0,03 eq) a la mezcla de reacción a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de EtOAc (10 mL) y H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo = 20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (0,35 g, 29,59 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,69 (d, 2 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 6,94 (dd, 1 H), 3,37-3,27 (m, 1 H) y 1,31 (d, 6 H).

LCMS: m/z 273,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa B: 1-carbamotioil-3-[4-fluoro-2-isopropil-6-(3-piridil)fenil]tiourea



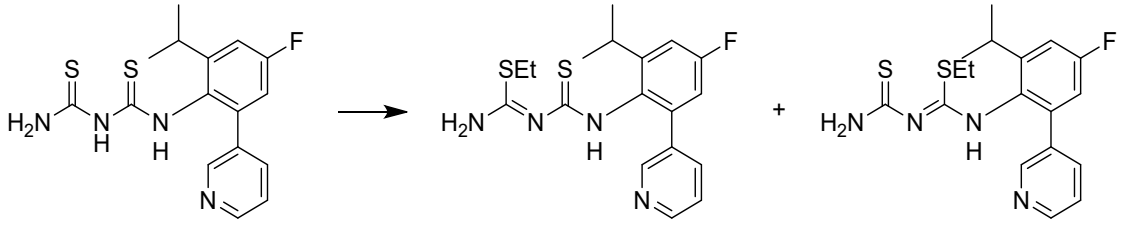
Una solución de tiourea (380 mg, 4,99 mmol, 2 eq) y *t*-BuONa (359 mg, 3,75 mmol, 1,5 eq) en THF (5 mL) se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla se le agregó 3-(5-fluoro-3-isopropil-2-isotiocianatofenil)piridina (0,68 g, 2,50 mmol, 1 eq). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (15 mL) y luego se ajustó a pH 6 con ácido cítrico, y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 2,5:1 a 1,2:1) para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 96,20 % de rendimiento, 93 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,19 (s, 2 H), 10,74 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,59 (dd, 1 H),

8,55 (dd, 1 H), 7,81 (dd, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,16 (dd, 1 H), 3,09-2,97 (m, 1 H) y 1,17 (d, 6 H).

LCMS: m/z 349,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

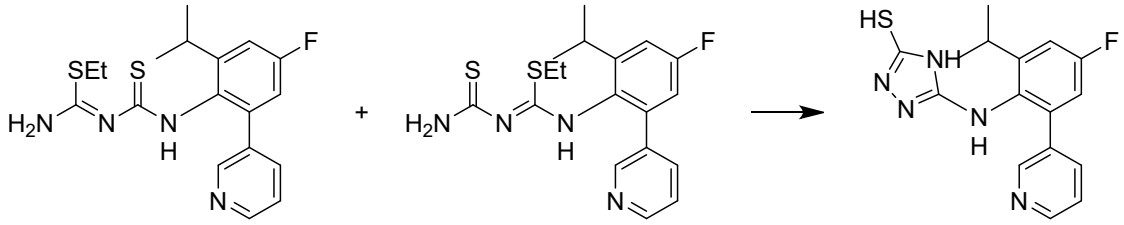
Etapa C: *N'*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)carbamotioil-carbamimidotioato de etilo y *N'*-carbamotioil-*N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)carbamimidotioato de etilo



A una solución de 1-carbamotioil-3-[4-fluoro-2-isopropil-6-(3-piridil)fenil]tiourea (900 mg, 2,58 mmol, 1 eq) y TEA (522 mg, 5,17 mmol, 2 eq) en DMF (8 mL) se le agregó EtI (281 mg, 1,81 mmol, 0,7 eq). Luego, la solución se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 80 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 7:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (1 g, mezcla) como un aceite amarillo.

LCMS: m/z 377,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



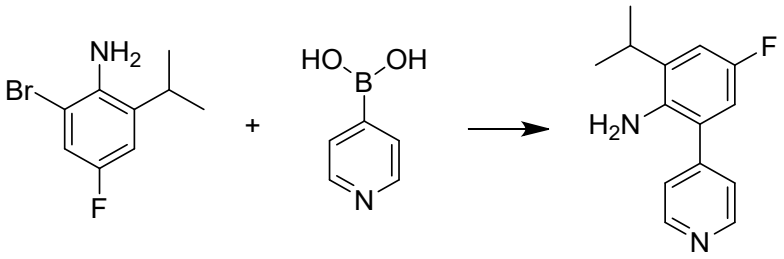
A una solución de *N'*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)carbamotioil-carbamimidotioato de etilo y *N'*-carbamotioil-*N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)carbamimidotioato de etilo (1,1 g, mixture, 1 eq) en EtOH (5 mL) y AcOH (0,5 mL) se le agregó $NH_2NH_2.H_2O$ (2,34 g, 46,74 mmol, 98 % en peso en solución acuosa, 40 eq). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de $NH_3.H_2O$-MeCN) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 10,7 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,57 (d, 1 H), 8,49 (dd, 1 H), 8,48 (br s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H),

7,35 (dd, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 3,25-3,17 (m, 1 H) y 1,15 (d, 6 H). No se observaron dos protones intercambiables.

LCMS: m/z 330,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R11: 4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)anilina

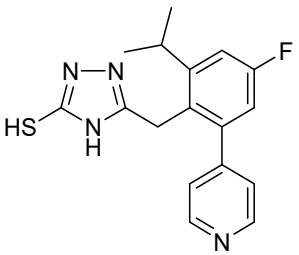


A una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-6-isopropil-anilina (**Intermedio R9**, **Etapa C**) (23,5 g, 101,25 mmol, 1 eq) y ácido piridin-4-ilborónico (13,07 g, 106,32 mmol, 1,05 eq) en dioxano (250 mL) y H_2O (50 mL) se le agregó K_2CO_3 (34,98 g, 253,13 mmol, 2,5 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (7,41 g, 10,13 mmol, 0,1 eq) en una parte bajo N_2. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 50:1 a 1:2 y luego acetato de etilo:etanol, 10:1, $NH_3.H_2O$ al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (20,43 g, 87,6 % de rendimiento) como un sólido marrón.

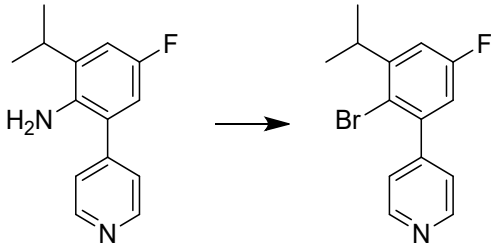
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 3,63 (br s, 2H), 2,96-2,89 (m, 1H), 1,29 (d, 6H).

LCMS: m/z 231,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R12: 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



Etapa A: 4-(2-bromo-5-fluoro-3-isopropilfenil)piridina

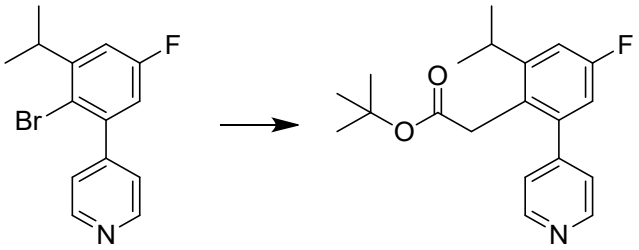


A una mezcla de 4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)anilina (**Intermedio R11**) (19,3 g, 83,81 mmol, 1 eq) en MeCN (200 mL) se le agregó por goteo nitrito de isopentilo (11,78 g, 100,57 mmol, 1,2 eq) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Finalmente, se agregó CuBr (18,03 g, 125,72 mmol, 1,5 eq) a la mezcla y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 20:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (3,3 g, 13,3 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74-8,71 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 1,27 (d, 6H).

LCMS: m/z 294,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa B: 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo

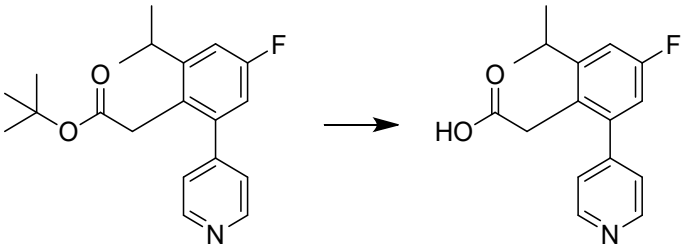


A una mezcla de 4-(2-bromo-5-fluoro-3-isopropil-fenil)piridina (2,8 g, 9,52 mmol, 1 eq), XPhos (453 mg, 951,86 µmol, 0,1 eq) y $Pd_2(dba)_3$ (435 mg, 475,93 µmol, 0,05 eq) en THF (10 mL) se le agregó bromuro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)cinc (II) (**Intermedio R2**, **Etapa D**) (0,78 M, 36,61 mL, 3 eq) a 25 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas en N_2. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 50:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (3,39 g, en dos etapas; rendimiento: 87,5 %, 81 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71-8,60 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,18 (d, 6H).

LCMS: m/z 330,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: Ácido 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenil)acético

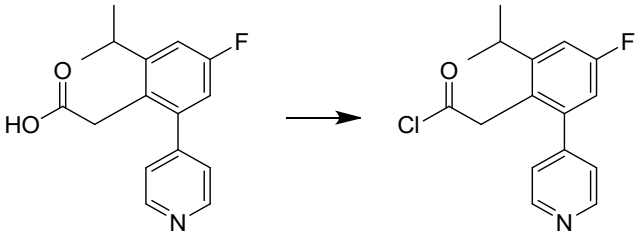


A una mezcla de 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo (4 g, 9,84 mmol, 1 eq) en DCM (20 mL) se le agregó TFA (30,80 g, 270,12 mmol, 27,46 eq) en una parte a 25 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego, la mezcla se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 96,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,08-3,05 (m, 1H), 1,23 (d, 6H). No se observó un protón intercambiable.

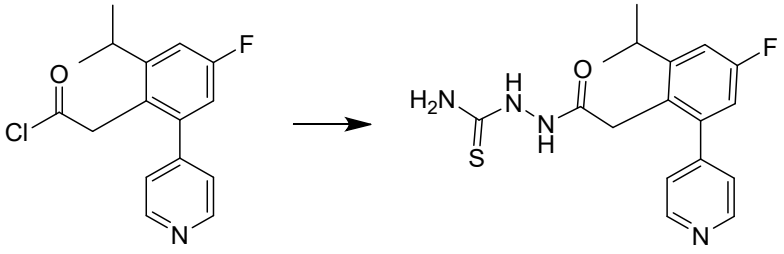
LCMS: m/z 273,9 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: Cloruro de 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenil)acetilo



Una mezcla de ácido 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenil)acético (1 g, 3,66 mmol, 1 eq) en $SOCl_2$ (10 mL) se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, bruto) como un sólido marrón, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa E: 2-(2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenil)acetil)hidrazin-carbotioamida

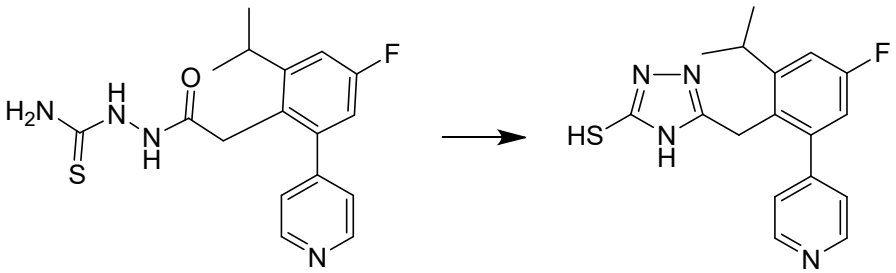


A una solución de hidrazincarbotioamida (0,318 g, 3,49 mmol, 1 eq) en piridina (10 mL) se le agregó una solución de cloruro de 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenil)acetilo (1,07 g, 3,66 mmol, 1,05 eq) en tolueno (10 mL) por goteo a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 12 horas bajo N_2. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (agua (0,1 % v/v de TFA)-MeCN) para proporcionar el compuesto del título (850 mg, rendimiento en dos etapas: 66,9 %, 75,88 % de pureza en LCMS) como un sólido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (br s, 1H), 9,32 (br s, 1H), 8,76 (d, 2H), 7,90 (br s, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,68-6,96 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H) y 1,18 (dd, 6H).

LCMS: m/z 347,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa F: 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol

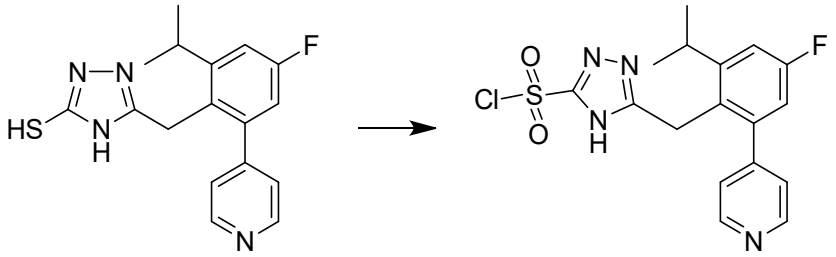


A una mezcla de 2-(2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenil)acetil)hidrazin-carbotioamida (850 mg, 1,86 mmol, 1 eq) en H_2O (30 mL) se le agregó NaOH (894 mg, 22,34 mmol, 12 eq) en una parte. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C y se ajustó a pH=6 con una solución acuosa de HCl 1 N. Luego, la mezcla de suspensión se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 50,37 % de rendimiento, 77,0 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 13,07 (br s, 1H), 8,62 (d, 2H), 7,31-7,26 (m, 3H), 6,95 (dd, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,97-2,93 (m, 1H) y 1,12 (d, 6H).

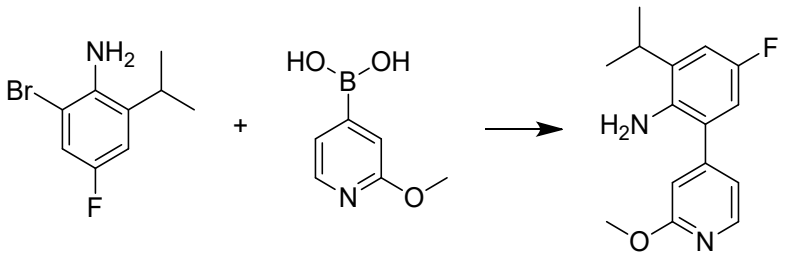
LCMS: m/z 329,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R13: Cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



A una solución de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (100 mg, 304,50 µmol, 1 eq) en AcOH (3 mL) y H_2O (0,6 mL) se le agregó NCS (122 mg, 913,50 µmol, 3 eq) en una parte a 25 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, en bruto) como un aceite amarillo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio R14: 4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)anilina

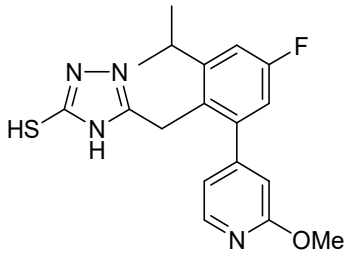


A una solución de 2-bromo-4-fluoro-6-isopropilanilina (**Intermedio R9, Etapa C**) (12 g, 51,70 mmol, 1 eq) en dioxano (240 mL) y H_2O (48 mL) se le agregó ácido (2-metoxi-piridin-4-il)borónico (9,5 g, 62,04 mmol, 1,2 eq) y Na_2CO_3 (13,7 g, 129,26 mmol, 2,5 eq). Luego, la mezcla de reacción se purgó con N_2 tres veces. Luego se agregó a la mezcla $Pd(dppf)Cl_2$ (3,78 g, 5,17 mmol, 0,1 eq) bajo N_2. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (800 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 600 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 800 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 70:1 a 10:1) y luego se trituró con hexano (100 mL) para proporcionar el compuesto del título (10,05 g, 71,7 % de rendimiento, 96,0 % de pureza en LCMS).

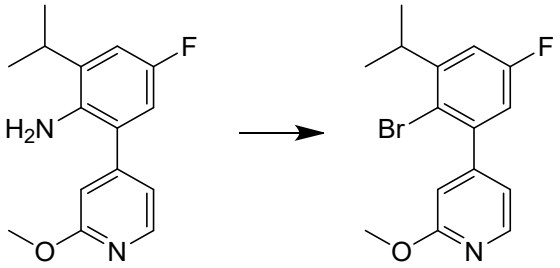
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,66 (br s, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 1,29 (dd, 6H).

LCMS: m/z 261,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R15: 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



Etapa A: 4-(2-bromo-5-fluoro-3-isopropilfenil)-2-metoxipiridina

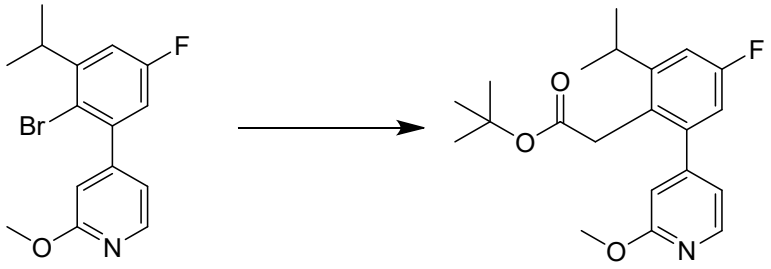


A una solución de 4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)anilina (**Intermedio R14**) (2,02 g, 7,76 mmol, 1 eq), CuBr (1,32 g, 9,31 mmol, 1,2 eq) y $CuBr_2$ (9 mg, 38,8 µmol, 0,005 eq) en MeCN (20 mL) se le agregó nitrito de isopentilo (1,17 g, 10,1 mmol, 1,3 eq) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 1:0 a 70:1) para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 68,3 % de rendimiento) como un aceite rojo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 1H), 1,28 (d, 6H).

LCMS: m/z 324,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa B: 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo



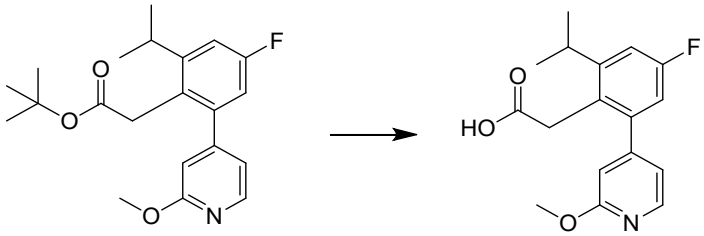
A una solución de 4-(2-bromo-5-fluoro-3-isopropilfenil)-2-metoxipiridina (2,8 g, 8,64 mmol, 1 eq), $Pd_2(dba)_3$ (411 mg, 0,052 eq) y XPhos (412 mg, 0,1 eq) en THF (3 mL) se le agregó una

solución de bromuro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II) (**Intermedio R2**, **Etapa D**) en THF (0,5 M, 69 mL, 4 eq) en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 14 horas. La mezcla se vertió en H_2O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 1:0 a 70:1) para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 90,2 % de rendimiento en dos etapas) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,13-3,03 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (d, 6H).

LCMS: m/z 360,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: Ácido 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)acético

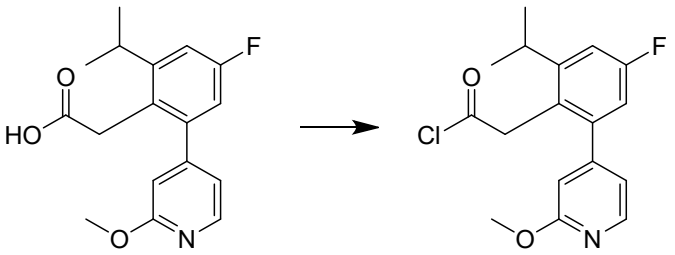


A una solución de 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo (2,6 g, 7,23 mmol, 1 eq) en DCM (17 mL) se le agregó TFA (26,69 g, 233,96 mmol, 32,36 eq). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (agua (0,1 % v/v de TFA)-MeCN) para proporcionar el compuesto del título (2 g, 91,15 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,07-3,00 (m, 1H), 1,18 (d, 6H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 304,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

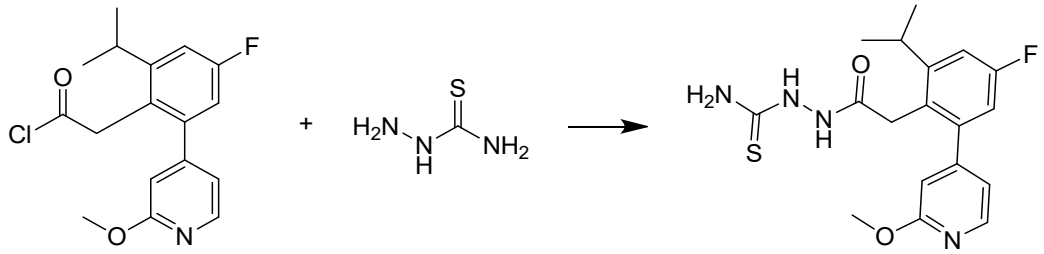
Etapa D: Cloruro de 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)acetilo



Una solución de ácido 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)acético (5 g, 16,48

mmol, 1 eq) en $SOCl_2$ (82 g, 689,25 mmol, 41,81 eq) se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (5,3 g, en bruto), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa E: 2-(2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)acetil)hidrazin-carbotioamida

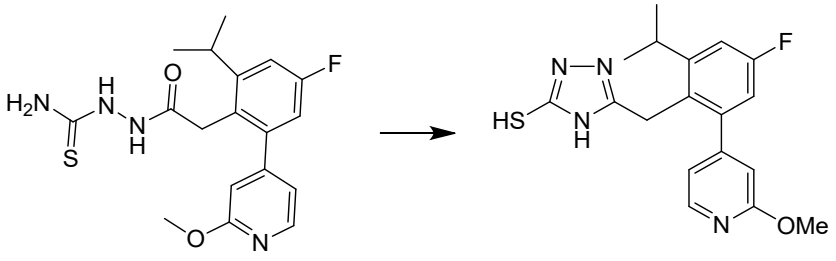


A una solución de hidrazincarbotioamida (1,43 g, 15,69 mmol, 1 eq) en piridina (25 mL) se le agregó una solución de cloruro de 2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)acetilo (5,3 g, 16,47 mmol, 1,05 eq) en tolueno (25 mL) por goteo a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (agua (0,1 % v/v de TFA)-MeCN) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, rendimiento en 2 etapas: 49,9 %, 73,0 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,80 (br s, 1H), 9,33 (br s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,15- 3,05 (m, 1H), 1,14 (d, 6H).

LCMS: m/z 377,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa F: 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



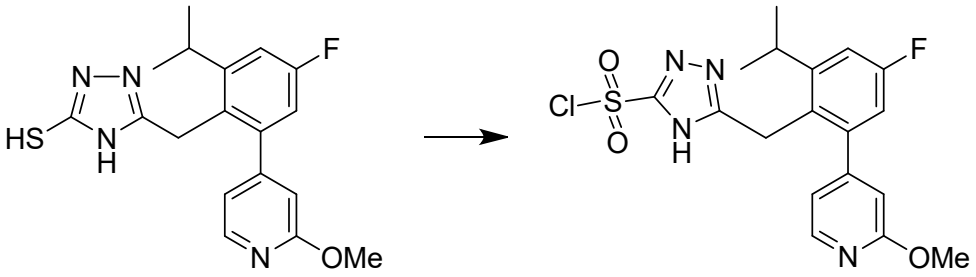
A una solución de 2-(2-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)acetil)-hidrazincarbotioamida (2,6 g, 5,30 mmol, 1 eq, sal de TFA) en H_2O (70 mL) se le agregó NaOH (2,60 g, 65,00 mmol, 12,26 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL), se ajustó a pH= 6~7 con solución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las fases orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex luna C18, 250 mm*50 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al

0,1 % v/v), B: MeCN]; B %: 25 %-55 %,25 min) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 73,7 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (br s, 1H), 13,07 (br s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,96-2,93 (m, 1H), 1,11 (d, 6H).

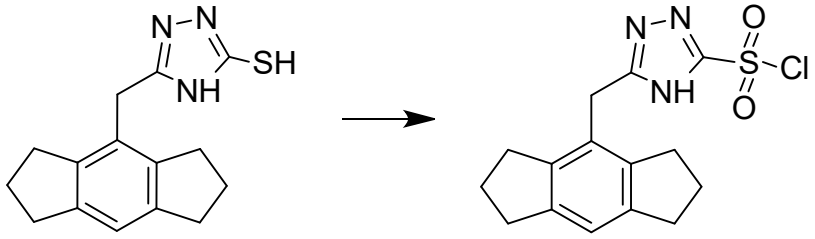
LCMS: m/z 359,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio R16: Cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



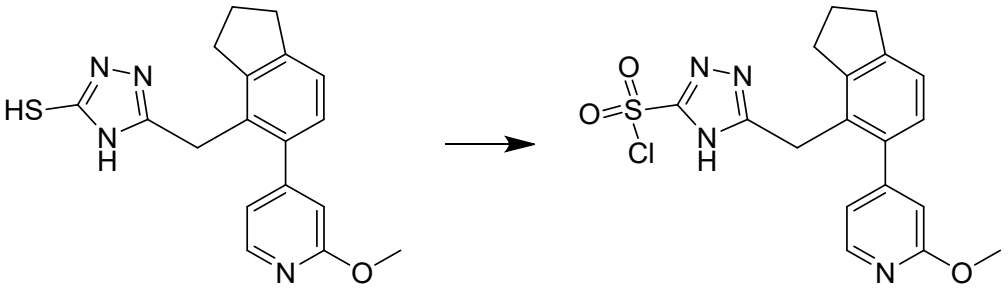
A una solución de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R15**) (200 mg, 557,99 µmol, 1 eq) en H_2O (1 mL) y AcOH (4 mL) se le agregó NCS (223 mg, 1,67 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con H_2O (20 mL). Las fases orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (120 mg, en bruto) como un aceite amarillo.

Intermedio R17: Cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



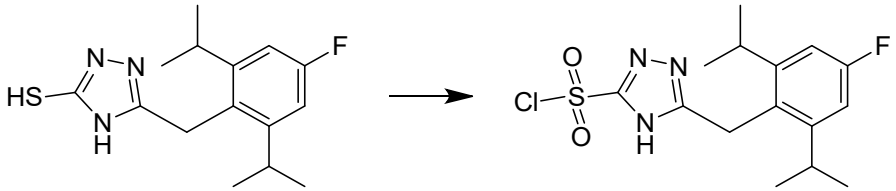
A una solución de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R3**) (100 mg, 368,49 µmol, 1 eq) en AcOH (5 mL) y H_2O (1 mL) se le agregó NCS (148 mg, 1,11 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con H_2O (3 × 5 mL) y salmuera (3 × 5 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg, en bruto) como un aceite amarillo.

Intermedio R18: Cloruro de 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



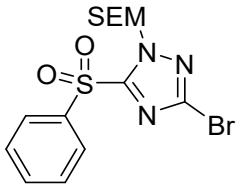
Se agregó NCS (189 mg, 1,42 mmol, 3 eq) a una solución de 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R5**) (160 mg, 472,78 µmol, 1 eq) en AcOH (5 mL) y H_2O (1 mL) a 20 °C. Luego, la mezcla se agitó durante 12 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (190 mg, en bruto) como un aceite amarillo.

Intermedio R19: Cloruro de 5-(4-fluoro-2,6-diisopropilbencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo

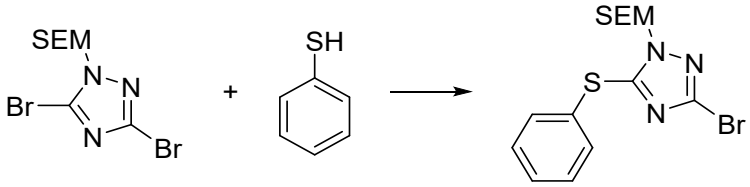


A una mezcla de 5-(4-fluoro-2,6-diisopropilbencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R2**) (200 mg, 681,66 µmol, 1 eq) en AcOH (8 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó NCS (91 mg, 30,34 mmol, 44,51 eq) en una parte. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, en bruto) como un aceite amarillo.

Intermedio A1: 3-bromo-5-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol



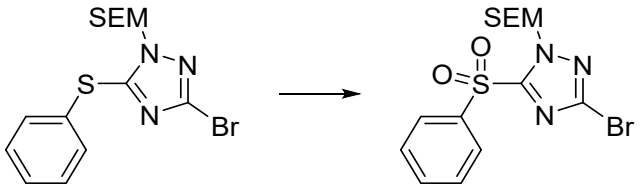
Etapa A: 3-bromo-5-(feniltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol



Se agitó bencenotiol (0,32 mL, 3,08 mmol), DBU (0,84 mL, 5,60 mmol) y DMF (10 mL) durante 10 minutos antes de agregar 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol (1,00 g, 2,80 mmol). La reacción se agitó a TA durante 5 horas, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con HCl ac 1 M (50 mL), agua (50 mL) y NaOH ac 2 M (50 mL). El extracto orgánico se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-50 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 92 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 0,86 - 0,81 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

Etapa B: 3-bromo-5-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol



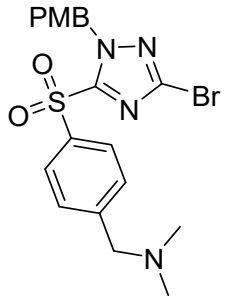
A una solución helada de 3-bromo-5-(feniltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol (1,0 g, 2,59 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó m-CPBA (447 mg, 2,59 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se dejó calentar hasta TA. Se agregaron dos partes adicionales de m-CPBA (0,67 g, 3,88 mmol) a 0 °C después de 1 hora y 5 horas. La mezcla de reacción se agitó luego a TA durante la noche y se inactivó con una solución de sulfito de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y los orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,09 g, 96 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente.

LCMS: sin ionización

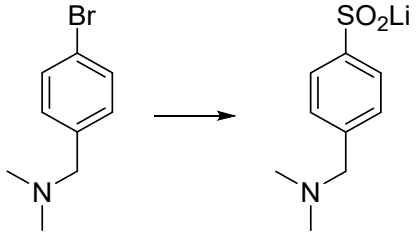
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,11 - 8,07 (m, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 0,82 - 0,74 (m, 2H), -0,06 (s, 9H).

Intermedio A2: 1-(4-((3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)fenil)-*N,N*-

dimetilmetanamina

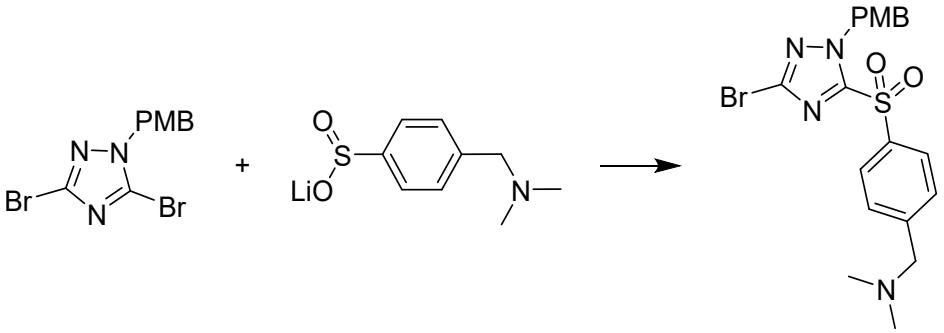


Etapa A: 4-((dimetilamino)metil)bencenosulfinato de litio



Se agregó ^{n}BuLi (2,5 M en hexanos, 2,15 mL, 5,37 mmol) por goteo a una solución de 1-(4-bromofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (1,0 g, 4,67 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se burbujeó SO_2 a través de la solución durante 5 minutos, y luego la reacción se calentó hasta TA. Después de 2 horas, la reacción se concentró hasta casi secarse, luego se trituró con MTBE (40 mL) y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo.
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

Etapa B: 1-(4-((3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina



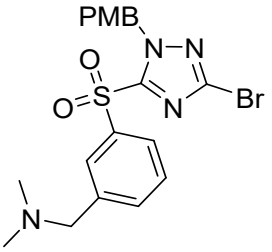
Una mezcla de 3,5-dibromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol (CAS 372162-76-0) (579 mg, 1,67 mmol) y 4-((dimetilamino)metil)bencenosulfinato de litio (750 mg, 2,74 mmol) en DMF (3,5 mL) se calentó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera/agua (3:1, 70 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (70 mL) y los

orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se cargó en una columna de SCX (18,4 g) en DCM. La columna se lavó con MeOH/DCM (1:1, 60 mL) y el producto se eluyó con amoníaco 0,7 M en MeOH (100 mL). El solvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (275 mg, 34 % de rendimiento) como un aceite turbio.

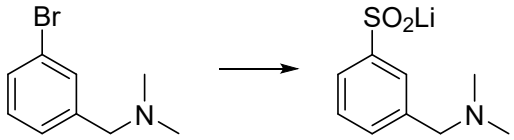
LCMS m/z 465,2, 467,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,70 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,16 (s, 6H).

Intermedio A3: 1-(3-((3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina



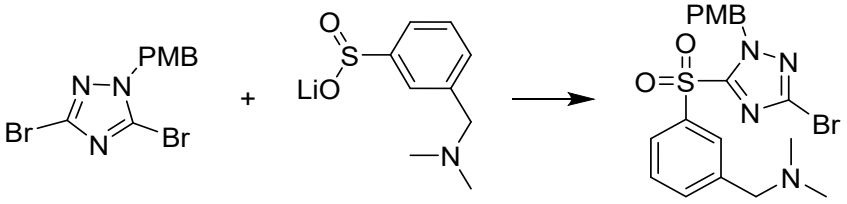
Etapa A: 3-((dimetilamino)metil)bencenosulfinato de litio



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 4-((dimetilamino)metil)-bencenosulfinato de litio (**Intermedio A2, Etapa A**) a partir de 1-(3-bromofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina y NBS para proporcionar el compuesto del título (2,56 g, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 2,20 (s, 6H).

Etapa B: 1-(3-((3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina



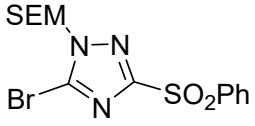
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-(4-((3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (**Intermedio A2, Etapa B**) a partir

de 3,5-dibromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol y 3-((dimetilamino)metil)bencenosulfinato de litio para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 20 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

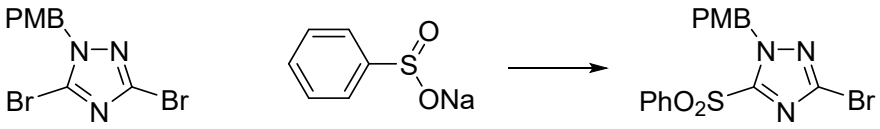
LCMS m/z 465,0, 467,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,13 (s, 6H).

Intermedio A4: 5-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol



Etapa A: 3-bromo-1-(4-metoxibencil)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol

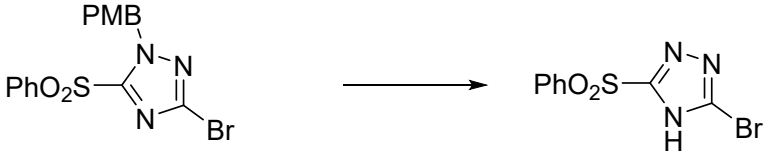


Una mezcla de 3,5-dibromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol (2,00 g, 5,76 mmol) y bencenosulfinato de sodio (1,42 g, 8,65 mmol) en DMF (30 mL) se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua/salmuera (1:1, 80 mL). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 220 g, EtOAc/isohexano 0-50 %) para proporcionar el compuesto del título (1,17 g, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCSM m/z 407,9, 409,9 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,01 - 7,96 (m, 2H), 7,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

Etapa B: 3-bromo-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol



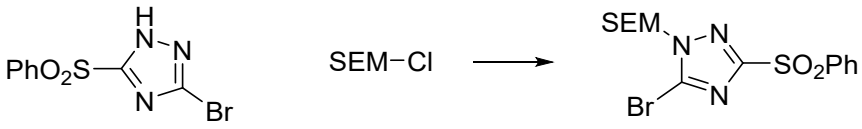
Se disolvió 3-bromo-1-(4-metoxibencil)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol (1,18 g, 2,89 mmol) en TFA (5 mL, 64,9 mmol) y se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de

sílice (columna de 12 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (983 mg, 99 % de rendimiento) como un aceite verde espeso.

LCMS m/z 289,8 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,01 - 7,96 (m, 2H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Etapa C: 5-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol



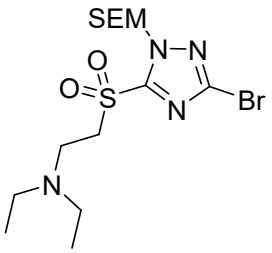
Se agregó SEM-Cl (0,684 mL, 3,85 mmol) a una solución de 3-bromo-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol (0,983 g, 3,41 mmol), K_2CO_3 (990 mg, 7,16 mmol) y MeCN (10 mL) a 0 °C. La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante la noche, luego se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-20 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (462 mg, 29 % de rendimiento) como un aceite amarillo transparente.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) 7,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 3,59 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 0,81 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,10 (s, 9H).

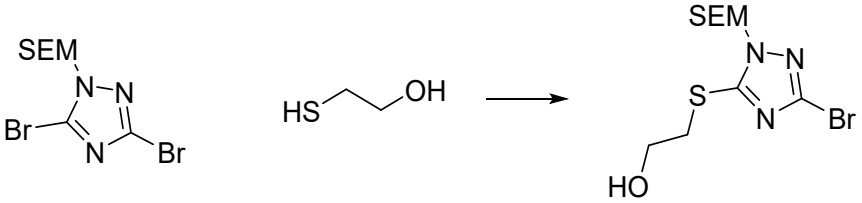
La regioselectividad se confirmó mediante HMBC-NMR.

Nota: también se aisló de esta reacción 3-bromo-5-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A1**) (440 mg, 28 % de rendimiento).

Intermedio A5: 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dietiletanamina



Etapa A: 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tio)etanol

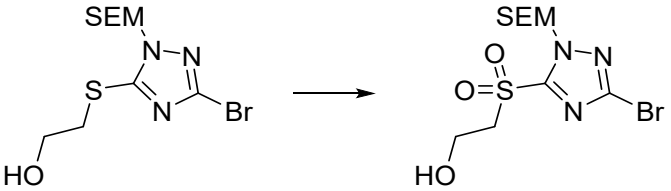


A una solución agitada de 2-mercaptoetanol (0,393 mL, 5,60 mmol) en DMF (15 mL) a 0 °C se le agregó NaH (60 % en aceite mineral, 246 mg, 6,16 mmol) por partes. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, luego se le agregó por goteo una solución de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (2,00 g, 5,60 mmol) en DMF (5 mL). La reacción se agitó a TA durante 3 horas y luego se vertió en agua (25 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g, 0-40 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 61 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

LCMS m/z 354,1 y 356,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,37 (s, 2H), 5,07 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,89 - 0,81 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

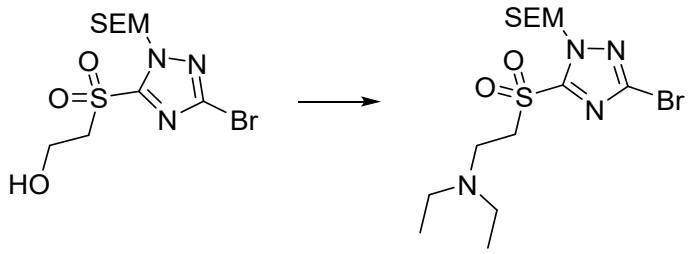
Etapa B: 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)etanol



A una solución agitada de 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tio)etanol (1,40 g, 3,95 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C se le agregó m-CPBA (2,77 g, 12,4 mmol) en 5 partes durante 2 días. La reacción se agitó a TA entre las adiciones y se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con solución acuosa de sulfito de sodio. El producto se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,21 g, 77 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,73 (s, 2H), 5,03 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 4H), 3,67 - 3,64 (m, 2H), 0,88 - 0,85 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa C: 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dietiletanamina

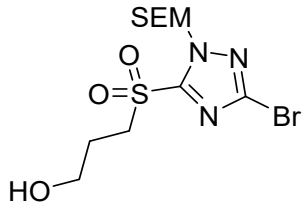


A una solución agitada de 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)etanol (400 mg, 1,04 mmol) y DIPEA (253 µL, 1,45 mmol) en DCM (4 mL) a 0 °C se le agregó MsCl (97 µL, 1,24 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (10 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL). Las capas orgánicas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (4 mL) y se agregó Et_2NH (541 µL, 5,18 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó a una columna de SCX (5 g). La columna se lavó con MeOH (50 mL) y el producto se eluyó con amoníaco 0,7 M en MeOH (50 mL). El solvente se evaporó al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-30 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (243 mg, 53 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente.

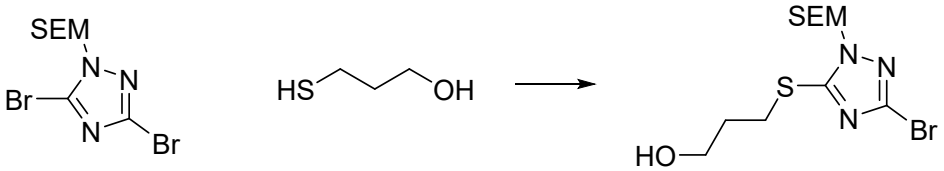
LCMS m/z 441,0 y 443,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,75 (s, 2H), 3,82 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 2H), 2,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,32 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 0,91 - 0,84 (m, 2H), 0,77 (t, J = 7,1 Hz, 6H), -0,03 (s, 9H).

Intermedio A6: 3-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol



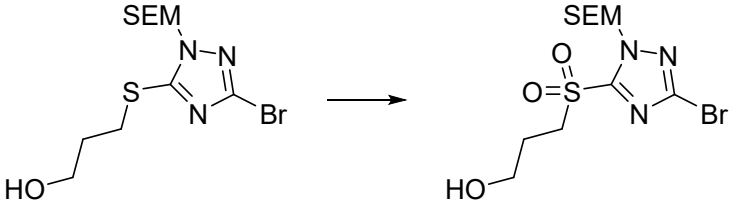
Etapa A: 3-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tio)propan-1-ol



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tio)etanol (**Intermedio A5, Etapa A**) a partir de 3-

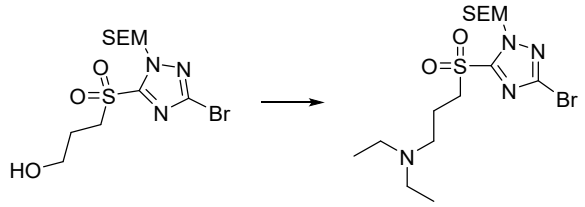
mercaptopropan-1-ol y 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol para proporcionar el compuesto del título (2,54 g, 81 % de rendimiento) como un líquido incoloro.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5,34 (s, 2H), 3,74 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,64 - 3,61 (m, 2H), 3,40 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,89 (br s, 1H), 2,00 - 1,95 (m, 2H), 0,94 - 0,91 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

Etapa B: 3-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol



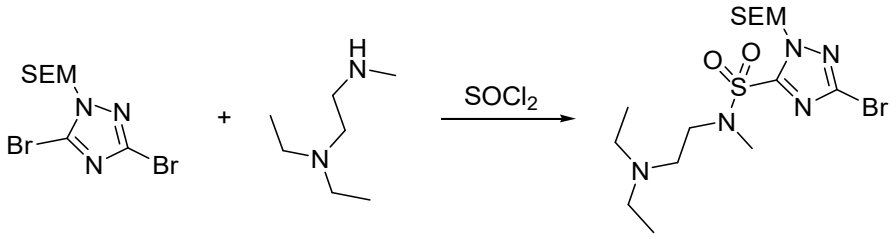
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)etanol (**Intermedio A5, Etapa B**) a partir de 3-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tio)-propan-1-ol para proporcionar el compuesto del título (2,51 g, 87 % de rendimiento) como un aceite incoloro.
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,75 (s, 2H), 4,72 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 4H), 3,47 (app q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,86 - 1,80 (m, 2H), 0,88 - 0,85 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

Intermedio A7: 3-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dietilpropan-1-amina



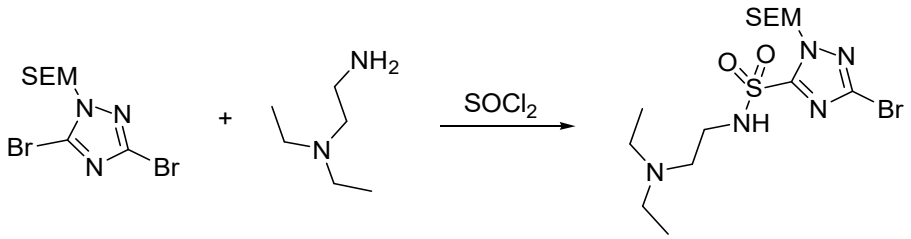
A una solución agitada de 3-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (**Intermedio A6**) (1,0 g, 2,50 mmol) y DIPEA (0,611 mL, 3,50 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se le agregó MsCl (0,204 mL, 2,62 mmol) por goteo y la reacción se agitó durante 1 hora. Se agregó KI (41 mg, 0,250 mmol) y dietilamina (2,61 mL, 25,0 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas, luego se calentó hasta 50 °C durante 2 horas y después a 60 °C durante 16 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo se absorbió en EtOAc (40 mL), se lavó con agua (50 mL), se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 24 g, MeOH/DCM 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (609 mg, 54 % de rendimiento) como un aceite amarillo/anaranjado.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5,79 (s, 2H), 3,72 - 3,69 (m, 2H), 3,63 - 3,60 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 6H), 2,04 (br s, 2H), 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,96 - 0,92 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Intermedio A8: 3-bromo-*N*-(2-(dietilamino)etil)-*N*-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-sulfonamida



Se agregó por goteo ^{n}BuLi (2,5 M en hexanos, 0,715 mL, 1,79 mmol) a una solución de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (0,58 g, 1,62 mmol) en THF (12 mL) a -78 °C y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se agregó SO_2Cl_2 (0,145 mL, 1,79 mmol) por goteo y la solución se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se agregó *N*^{1},*N*^{1}-dietil-*N*^{2}-metiletano-1,2-diamina (0,289 mL, 1,79 mmol) y la reacción se dejó calentar a TA durante 1,5 horas. Se agregaron dos partes de *N*^{1},*N*^{1}-dietil-*N*^{2}-metiletano-1,2-diamina (0,289 mL, 1,79 mmol) con un intervalo de 30 minutos y la reacción se agitó durante 30 minutos, se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (100 mL). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, MeOH/DCM 0-5 %) seguida por columna SCX, elución con DCM/MeOH (40 mL), luego NH_3 0,7 N en MeOH (40 mL). La solución de amoníaco se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (170 mg, 22 % de rendimiento) como un aceite amarillo.
LCMS m/z 470,1, 472,1 $(M+H)^+$ (ES^+).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,70 (s, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,58 (br s, 2H), 2,46 (br s, 4H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 0,88 - 0,83 (m, 2H), -0,04 (s, 9H). Un CH_2 ocultado por el solvente.

Intermedio A9: 3-bromo-*N*-(2-(dietilamino)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-sulfonamida

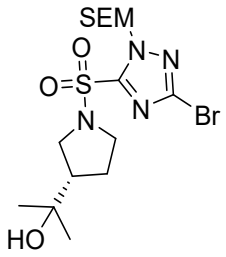


Se agregó por goteo ^{n}BuLi (2,5 M en hexanos, 1,23 mL, 3,08 mmol) a una solución de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (1,00 g, 2,80 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se agregó SO_2Cl_2 (0,250 mL, 3,08 mmol)

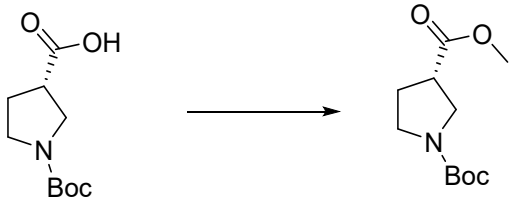
por goteo a -78 °C y la solución se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se agregó una solución de *N¹,N¹*-dietiletano-1,2-diamina (0,787 mL, 5,60 mmol) en Et_3N (1,17 mL, 8,40 mmol) y se calentó a TA durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (75 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) y los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El producto bruto se hizo pasar a través de SCX (15 g), eluido con DCM/MeOH (1:1, 50 mL), luego con NH_3 0,7 N en MeOH (50 mL). La fase de amoníaco se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,404 g, 28 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS m/z 456,0, 458,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio A10: (*S*)-2-(1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)propan-2-ol



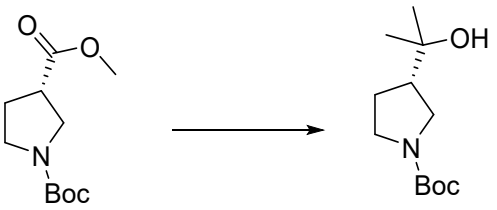
Etapa A: 3-metil pirrolidin-1,3-dicarboxilato de (S)-1-terc-butilo



Se agregó MeI (7,81 mL, 125 mmol) a una suspensión de ácido (*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-carboxílico (9,0 g, 41,8 mmol) y K_2CO_3 (17,3 g, 125 mmol) en DMF (100 mL). La reacción se agitó a TA durante 20 horas y luego se dividió entre EtOAc (100 mL) y salmuera (100 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (9,56 g, 98 %) como un aceite anaranjado.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3,70 (s, 3H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 3,40 - 3,27 (m, 1H), 3,03 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

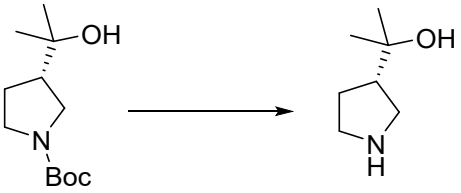
Etapa B: 3-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



Se agregó por goteo MeMgBr (3 M en Et_2O) (41,0 mL, 123 mmol) a una solución de 3-metil pirrolidin-1,3-dicarboxilato de (*S*)-1-terc-butilo (9,4 g, 41,0 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C y la reacción se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,6 g, 87 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,31 – 4,30 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 2H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,80 - 1,61 (m, 2H), 1,39 (d, J = 1,9 Hz, 9H), 1,07 (s, 6H).

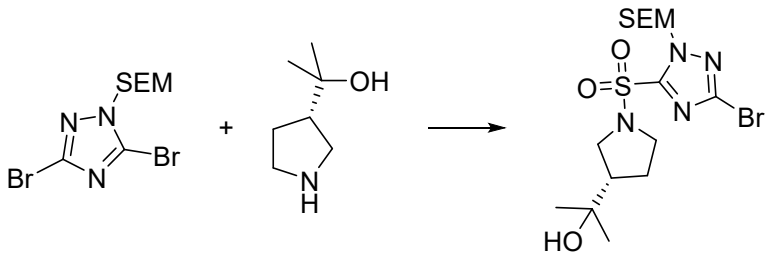
Etapa C: (S)-2-(pirrolidin-3-il)propan-2-ol



Una solución de 3-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo (3 g, 13,08 mmol) en DCM (20 mL) y TFA (15 mL) se agitó a TA durante 3 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto bruto se cargó en una columna de SCX (15 g) en MeOH/DCM. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 7 M en MeOH. La solución de amoníaco se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1 g, 58 %) como un aceite anaranjado espeso.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,77 - 2,65 (m, 3H), 2,60 (dd, J = 10,7, 8,0 Hz, 1H), 1,95 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 1,65 - 1,57 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,05 (s, 6H). No se observaron dos protones intercambiables.

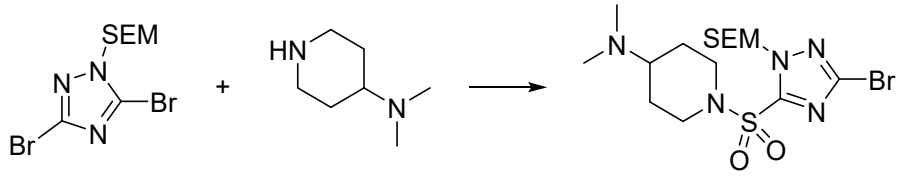
Etapa D: (S)-2-(1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)propan-2-ol



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-bromo-*N*-(2-(dietilamino)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-sulfonamida (**Intermedio A9**) a partir de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol y (*S*)-2-(pirrolidin-3-il)propan-2-ol para proporcionar el compuesto del título (1,20 g, 30 %) como un aceite anaranjado espeso.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5,73 (s, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 4H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 2,40 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,24 (d, J = 5,0 Hz, 6H), 1,01 - 0,90 (m, 2H), -0,00 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable.

Intermedio A11: 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

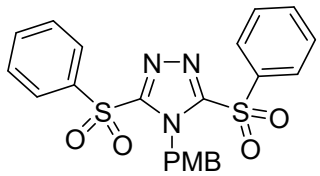


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-bromo-*N*-(2-(dietilamino)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-sulfonamida (**Intermedio A9**) a partir de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol y *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina para proporcionar el compuesto del título (2,53 g, 30 %).

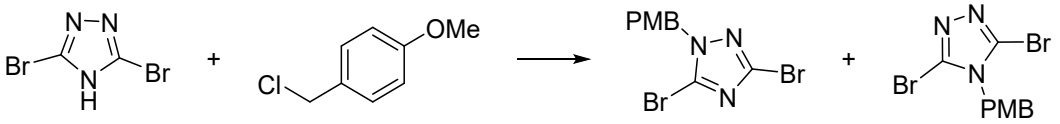
LCMS m/z 468,2/470,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,71 (s, 2H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,65 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,03-2,90 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H), 0,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

Intermedio A12: 4-(4-metoxibencil)-3,5-bis(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol



Etapa A: 3,5-dibromo-4-(4-metoxibencil)-4H-1,2,4-triazol y 3,5-dibromo-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol



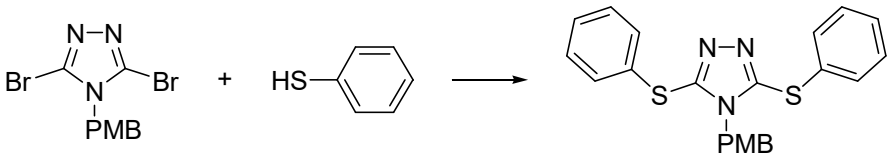
A una solución agitada de 3,5-dibromo-4*H*-1,2,4-triazol (20,0 g, 88 mmol) y DIPEA (30,7 mL, 176 mmol) en MeCN (400 mL) se le agregó 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (11,90 mL, 88 mmol) seguido por KI (7,32 g, 44,1 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche.

Después de enfriarse, la reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc (100 mL) y agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (330 g, 0-60 % EtOAc/isohexano) para proporcionar 3,5-dibromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol (21,5 g, 70 %) como un sólido blancuzco y 3,5-dibromo-4-(4-metoxibencil)-4*H*-1,2,4-triazol (2,74 g, 6 %, 66 % de pureza según ^{1}H NMR) como un sólido blancuzco.

3,5-dibromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol: ^{1}H NMR δ 7,28 - 7,21 (m, 2H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

3,5-dibromo-4-(4-metoxibencil)-4*H*-1,2,4-triazol: ^{1}H NMR δ 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,75 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

Etapa B: 4-(4-metoxibencil)-3,5-bis(feniltio)-4*H*-1,2,4-triazol

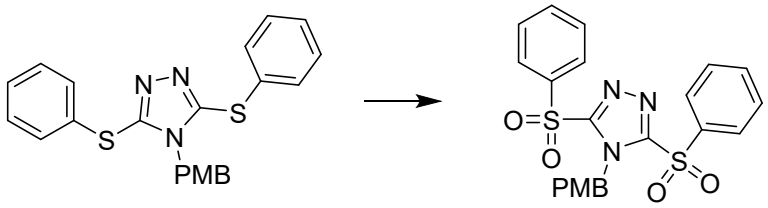


Una mezcla de 3,5-dibromo-4-(4-metoxibencil)-4*H*-1,2,4-triazol (66 % de pureza según ^{1}H NMR, 2,5 g, 4,75 mmol), tiofenol (2 mL, 19,42 mmol) y DBU (3,6 mL, 23,88 mmol) en dioxano (30 mL) se calentó a 60 °C durante 8 horas. Después de enfriarse, la mezcla se dividió entre TBME (150 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con NaOH acuoso 2 M (30 mL), salmuera (30 mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g, EtOAc/isohexanos 0-50 %) para proporcionar el compuesto del título (1,85 g, 91 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 405,9 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,36-7,25 (m, 10H), 6,89 (d, J=8,7Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,7Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

Etapa C: 4-(4-metoxibencil)-3,5-bis(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol



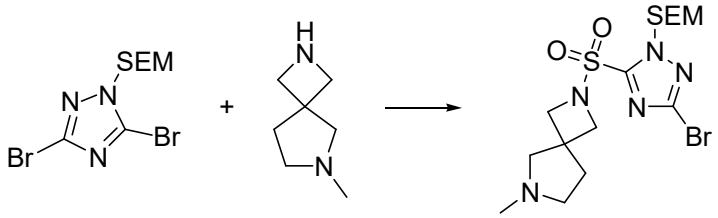
Se agregó *m*-CPBA (4,6 g, 20,53 mmol) por partes durante 5 minutos a una solución de 4-(4-metoxibencil)-3,5-bis(feniltio)-4*H*-1,2,4-triazol (1,83 g, 4,51 mmol) en DCM (40 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, se dividió entre $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 %

(30 mL) y DCM (100 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL), salmuera (30 mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g, EtOAc/isohexanos 0-40 %) para proporcionar el compuesto del título (1,58 g, 74 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 469,85 $(M+H)^+$ (ES^+).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,89 - 7,84 (m, 4H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 4H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 6,82 - 6,78 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Intermedio A13: 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano

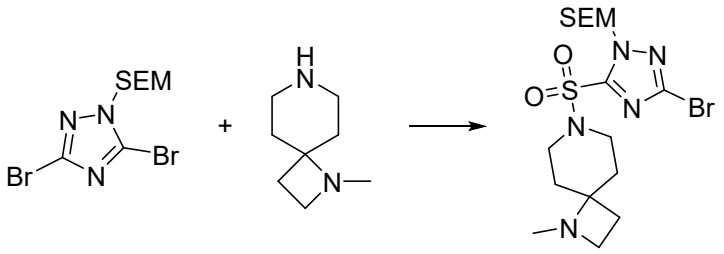


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-bromo-*N*-(2-(dietilamino)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-sulfonamida (**Intermedio A9**) a partir de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol y 6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio X17**) para proporcionar el compuesto del título (0,840 g, 32 %) como un aceite marrón.

LCMS m/z 466,2/468,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 5,72 (s, 2H), 4,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,98 - 0,89 (m, 2H), -0,00 (s, 9H).

Intermedio A14: 7-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano



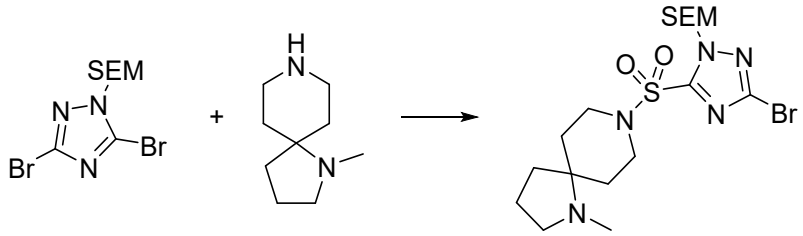
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-bromo-*N*-(2-(dietilamino)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-sulfonamida (**Intermedio A9**) a partir de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol y 1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano

(**Intermedio X20**) para proporcionar el compuesto del título (0,290 g, 15 %) como un aceite anaranjado.

LCMS m/z 480,2/482,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5,72 (s, 2H), 3,94 – 3,90 (m, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,04 (td, J = 12,3, 3,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,94 - 1,77 (m, 4H), 0,98 - 0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Intermedio A15: 8-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano

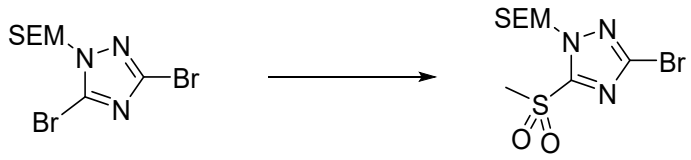


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-bromo-*N*-(2-(dietilamino)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-sulfonamida (**Intermedio A9**) a partir de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol y 1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X19**) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 18 %) como un aceite anaranjado.

LCMS m/z 494,2/496,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5,73 (s, 2H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,75 - 3,67 (m, 2H), 3,09 (td, J = 12,9, 2,5 Hz, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,95 - 1,68 (m, 6H), 1,39 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,02 - 0,81 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Intermedio A16: 3-bromo-5-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol

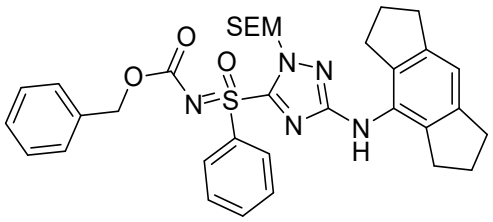


Se agregó tiometóxido de sodio (0,756 g, 10,8 mmol) por partes a una solución de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (3,5 g, 9,80 mmol) en DMF (25 mL) y la reacción se agitó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua/salmuera (2:1, 3 x 150 mL). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DCM (30 mL), se agregó *m*-CPBA (5,07 g, 29,4 mmol) por partes a 0 °C y la reacción se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con Na_2SO_3 acuoso saturado (5 x 250 mL).

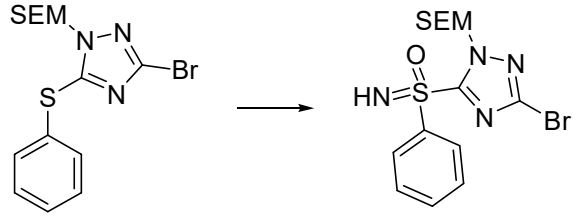
La fase orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,73 g, 77 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,75 (s, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 0,93 - 0,72 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

Intermedio A17: ((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)(oxo)(fenil)-λ^6-sulfaniliden)carbamato de bencilo



Etapa A: 3-bromo-5-(fenilsulfonimidoil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol

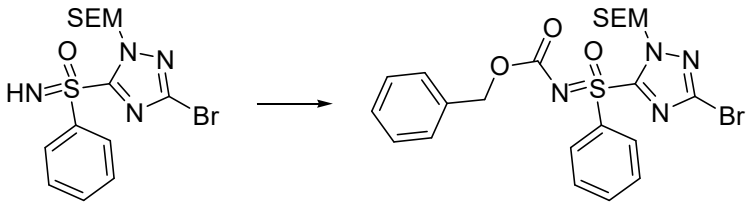


Se agregó carbamato de amonio (450 mg, 5,76 mmol) seguido por $PhI(OAc)_2$ (1,25 g, 3,88 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-5-(feniltio)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A1, Etapa A**) (0,5 g, 1,294 mmol) en MeOH (15 mL) a TA durante 30 minutos. La adición de más carbamato de amonio (450 mg, 5,76 mmol) y $PhI(OAc)_2$ (1,250 g, 3,88 mmol) se repitió dos veces más, y luego se agregó MeOH (50 mL) e isohexano (50 mL). La capa de MeOH se separó, se evaporó y se separó entre EtOAc (50 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 40 g, 0-30 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 42 %) como un aceite.

LCMS m/z 416,8/418,8 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,26 - 8,21 (m, 2H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 5,96 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 0,91 - 0,76 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable.

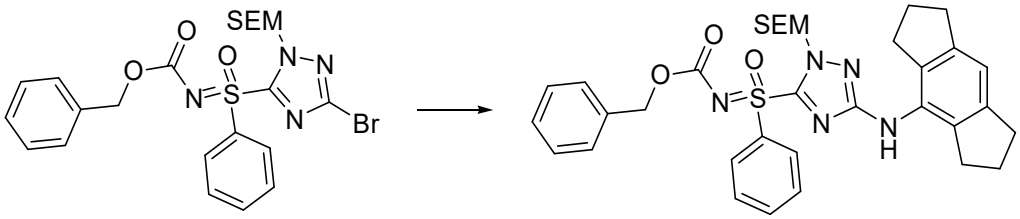
Etapa B: ((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)(oxo)(fenil)-λ^6-sulfaniliden)carbamato de bencilo



Se agregó cloroformiato de bencilo (90 µL, 0,638 mmol) a una solución de 3-bromo-5-(fenilsulfonimidoil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol (225 mg, 0,539 mmol) y piridina (70 µL, 0,865 mmol) en DCM (3 mL) a TA. La mezcla se agitó durante 2 horas, se enfrió en un baño de hielo, luego se agregó piridina (200 µL), seguida por cloroformiato de bencilo (90 µL). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 20 horas, luego se dividió entre DCM (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1M (20 mL), salmuera (20 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 24 g, 0-30 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (142 mg, 45 %) como un aceite transparente.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,28 - 8,23 (m, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 5H), 6,18 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,21 - 5,07 (m, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 2H), 1,00-0,83 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

Etapa C: ((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)(oxo)(fenil)-λ^6-sulfaniliden)carbamato de bencilo

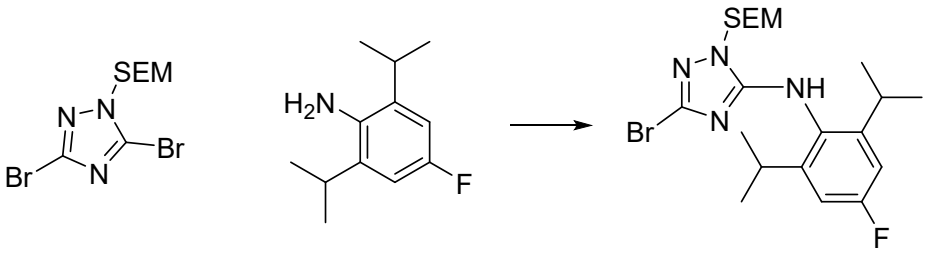


Se burbujeó gas de nitrógeno a través de una mezcla de ((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)(oxo)(fenil)- λ^6-sulfaneiliden)carbamato de bencilo (130 mg, 0,236 mmol), 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina (45 mg, 0,260 mmol), K_2CO_3 (98 mg, 0,707 mmol) y Pd-175 (25 mg, 0,032 mmol) en dioxano (4 mL) durante 15 min; luego, la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se agregó TBME (20 mL), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 24 g, 0-30 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 61 %) como un sólido.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,27 - 8,23 (m, 2H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 5H), 6,95 (s, 1H), 6,03 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,44 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,20 - 5,10 (m, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,74- 2,58 (m, 4H), 2,06 - 1,97 (m,

4H), 0,98 - 0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

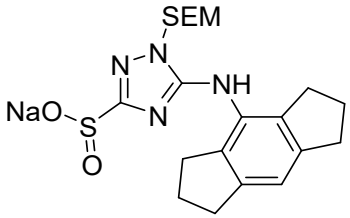
Intermedio B1: 3-bromo-*N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



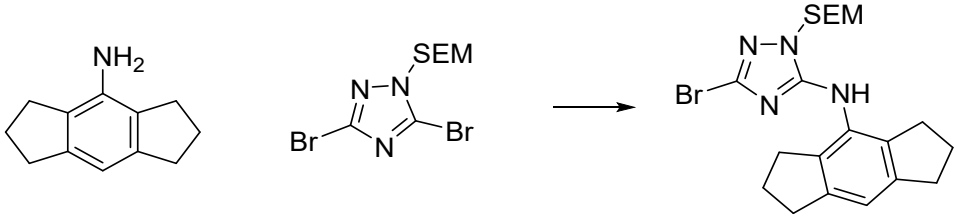
A una solución helada de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (2,00 g, 5,60 mmol) y 4-fluoro-2,6-diisopropilanilina (2,20 g, 11,3 mmol) en THF (20 mL) se le agregó por goteo LiHMDS (1 M en THF, 11,0 mL, 11,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se inactivó mediante adición lenta de NH_4Cl acuoso saturado (20 mL). El producto se extrajo con DCM (2 x 20 mL) y los orgánicos se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g, 0-20 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,82 g, 68 % de rendimiento) como un sólido anaranjado pálido.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 2H), 1,12 - 1,07 (m, 12H), 0,92 - 0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Intermedio B2: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio



Etapa A: 3-bromo-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

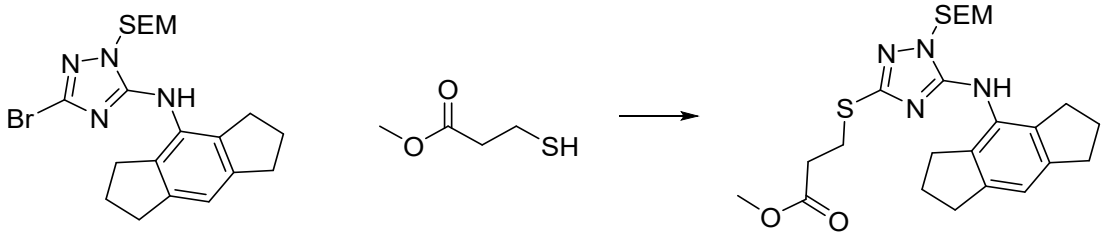


Se agregó LiHMDS (1 M en THF, 200 mL, 200 mmol) (enfriado mediante baño de hielo durante 10 minutos previo a la adición) a una solución helada de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-

indacen-4-amina (19,1 g, 110 mmol) y 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (35,7 g, 100 mmol) en THF (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas, se inactivó mediante el uso de HCl acuso 1 M (100 mL) y se lavó con más HCl acuoso 1 M (100 mL). El extracto orgánico se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc caliente (100 mL) y se agregó hexano (600 mL), la mezcla se enfrió hasta 0 °C y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, lavando con isohexano para proporcionar el compuesto del título (32,5 g, 72 % de rendimiento) como un sólido gris.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,68 - 3,53 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), -0,02 (s, 9H).

Etapa B: 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo



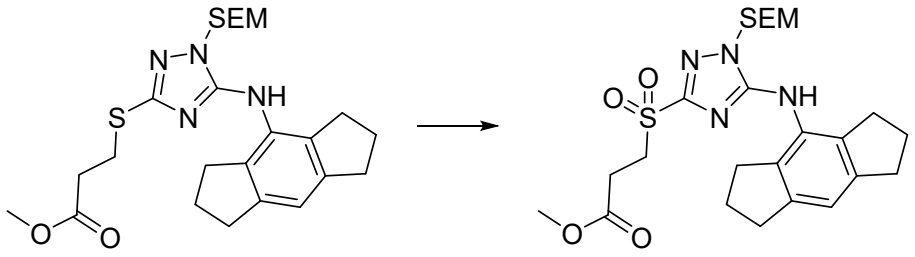
Se cargó Pd-175 (0,174 g, 0,222 mmol), KO^{t}Bu (0,5 g, 4,46 mmol) y 3-bromo-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (1,00 g, 2,225 mmol) a un recipiente de reacción bajo N_2. Se agregó una solución de 3-mercaptopropanoato de metilo (0,493 mL, 4,45 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y la reacción se desgasificó con N_2 durante 10 minutos antes de calentarse a 75 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL) NH_4Cl acuoso saturado (100 mL). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se cargó en sílice. El bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g, 0-20 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (875 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

LCMS m/z 489,5 $(M+H)^+$ (ES^+); 487,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 5H), 3,12 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,96 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 0,93 - 0,82 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Etapa C: 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-

1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo

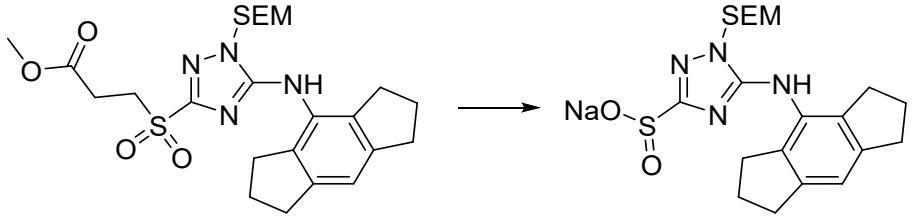


Se agregó m-CPBA (883 mg, 3,94 mmol) a una solución de 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo (770 mg, 1,58 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C y luego se agitó durante 3 horas a TA. La reacción se inactivó con sulfito de sodio acuoso y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 mL). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (818 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS m/z 521,4 (M+H)+ (ES+); 519,0 (M-H)- (ES-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 3,61 - 3,53 (m, 5H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 0,93 - 0,86 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Etapa D: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio



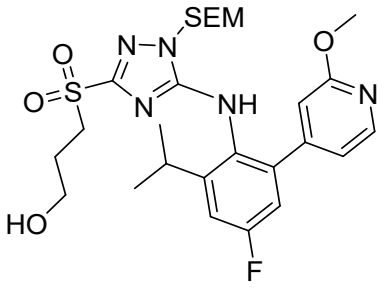
A una solución de 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo (610 mg, 1,171 mmol) en THF (4 mL) se le agregó NaOMe (5,4 M en THF, 0,22 mL, 1,17 mmol) y MeOH (0,7 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con THF (20 mL) para proporcionar el compuesto del título (391 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS m/z 371,3 (M-SO_2+2H)$^+$ (ES$^+$); 369,1 (M-SO_2)$^-$ (ES$^-$).

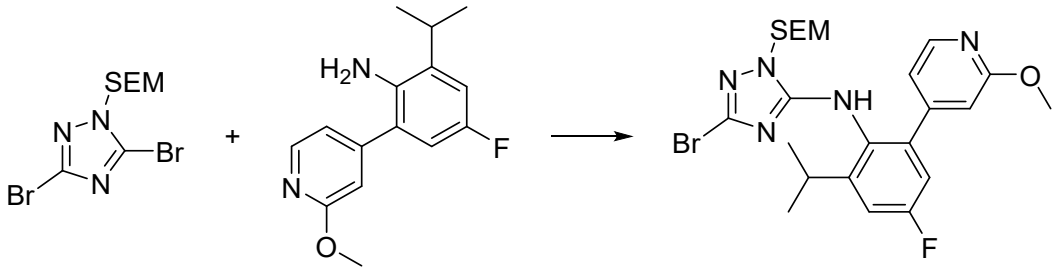
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,96 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 0,93 - 0,84 (m, 2H), -0,01 (s,

9H).

Intermedio B3: 3-((5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propan-1-ol



Etapa A: 3-bromo-*N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina

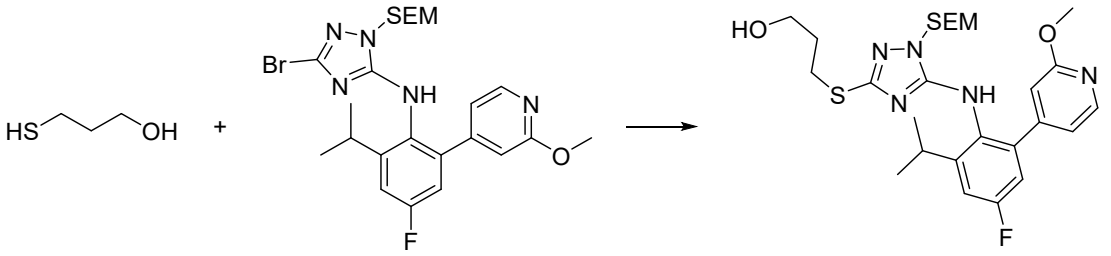


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-bromo-*N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Intermedio B1**) a partir de 4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)anilina (**Intermedio C2**) y 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol para proporcionar el compuesto del título (1,74 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 536,3, 538,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 534,2, 536,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,76 (app s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,10 (sept, J = 7,1 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,79 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapa B: 3-((5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propan-1-ol

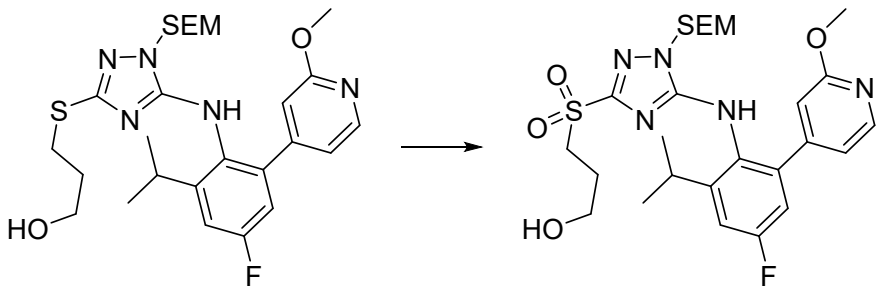


Se agregó 1,4-dioxano (50 mL), DIPEA (0,889 mL, 5,09 mmol) y 3-mercaptopropan-1-ol (0,440 mL, 5,09 mmol) a 3-bromo-*N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (1,74 g, 3,24 mmol), DIPEA (0,889 mL, 5,09 mmol) y $Pd(dba)_2$ (234 mg, 0,407 mmol) bajo N_2. La reacción se desoxigenó con un torrente de N_2 durante 10 minutos antes de agitarse a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriarse a TA, la reacción se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con salmuera (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) y los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,59 g, 79 % de rendimiento) como una goma anaranjada.

LCMS m/z 548,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 545,9 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,79 - 6,74 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,47 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,51 - 3,37 (m, 4H), 3,23 - 3,05 (m, 1H), 2,87 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,64 (p, J = 6,5 Hz, 2H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,84 - 0,76 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa C: 3-((5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propan-1-ol



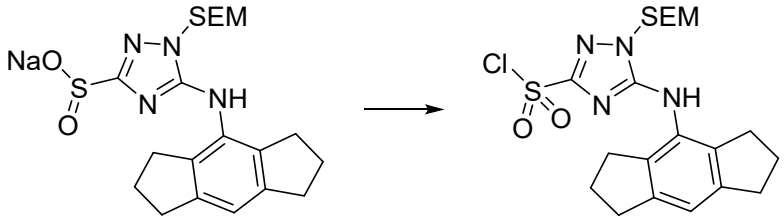
Se agregó m-CPBA (0,62 g, 3,62 mmol) a una solución de 3-((5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propan-1-ol (1,59 g, 2,90 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C seguido por otra parte de m-CPBA (1,13 g, 6,54 mmol) después de 45 minutos. La reacción se agitó a TA durante 18 horas y luego se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (75 mL). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 mL)

y los orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL), se secaron (MgSO4) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeCN (2 mL) y MeOH (1 mL), se agregó B_2Pin_2 (0,736 g, 2,90 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 horas. Se agregó más B_2Pin_2 (0,736 g, 2,90 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas más, luego a TA durante 16 horas. Se agregó etilendiamina (3,92 mL, 58,0 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 hora, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con MTBE (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,95 g, 54 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS m/z 580,5 $(M+H)^+$ (ES^+); 578,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,30 (dd, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 3,05 (sept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,14 (br s, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 0,91 - 0,74 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

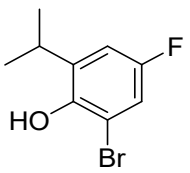
Intermedio B4: Cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



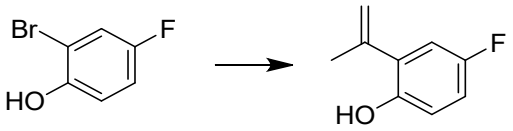
Se suspendió 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) (0,300 g, 0,657 mmol) en DCM (4 mL) a 0 °C, luego se agregó NCS (92 mg, 0,690 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. El bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-50 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,11 g, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,02 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,73 - 3,53 (m, 2H), 2,91 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,74 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,09 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,03 - 0,92 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

Intermedio B5: 2-bromo-4-fluoro-6-isopropilfenol



Etapa A: 4-fluoro-2-(prop-1-en-2-il)fenol

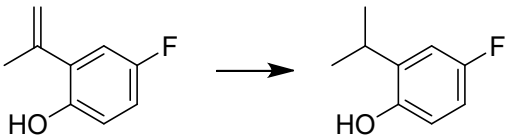


A una mezcla de 2-bromo-4-fluorofenol (30 g, 157,07 mmol, 1 eq) y trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio (28 g, 188,48 mmol, 1,2 eq) en dioxano (550 mL) y H_2O (110 mL) se le agregó Na_2CO_3 (42 g, 392,68 mmol, 2,5 eq), seguido por $Pd(dppf)Cl_2$ (5,75 g, 7,85 mmol, 0,05 eq) en atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con H_2O (1 L) y se extrajo con EtOAc (2 × 700 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 1 L), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, elución solo con éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (22 g, 92,1 % de rendimiento, 82,8 % de pureza en LCMS) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87-6,84 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 5,43 (d, 1H), 5,18 (s, 1H), 2,11 (s, 3 H).

LCMS: m/z 151,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

Etapa B: 4-fluoro-2-isopropilfenol

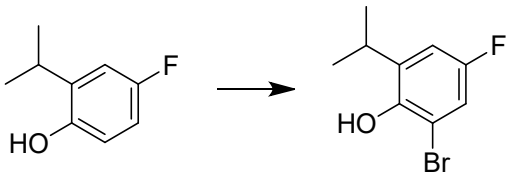


A una solución de 4-fluoro-2-(prop-1-en-2-il)fenol (22 g, 144,58 mmol, 1 eq) en MeOH (300 mL) se le agregó Pd/C (2,2 g, 10 % en peso de carga sobre carbón activado). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C en atmósfera de H_2 (20 psi) durante 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 1:0 a 50:1) para proporcionar el compuesto del título (22 g, 98,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,82 (dd, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 1,16 (d, 6H).

LCMS: m/z 153,0 $(M-H)^-$ (ES^-).

Etapa C: 2-bromo-4-fluoro-6-isopropilfenol

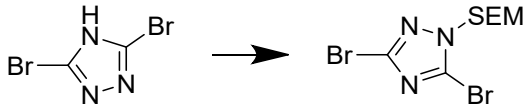


A una solución de 4-fluoro-2-isopropilfenol (20 g, 129,72 mmol, 1 eq) en tolueno (200 mL) se le agregó NBS (23,1 g, 129,72 mmol, 1 eq). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con H_2O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 400 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, elución solo mediante éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (23 g, 76,1 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 1,23 (d, 6H).

LCMS: m/z 231,0, 233,0 $(M-H)^-$ (ES^-).

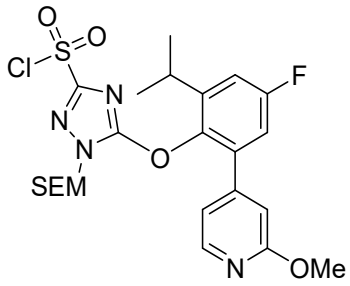
Intermedio B6: 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol



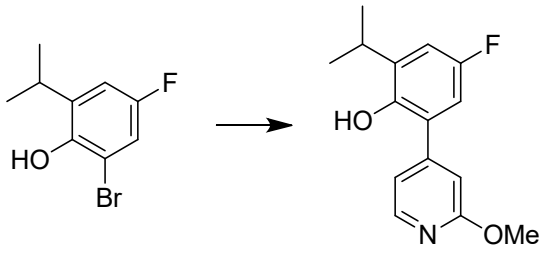
A una mezcla de 3,5-dibromo-4*H*-1,2,4-triazol (50 g, 220,40 mmol, 1 eq) y K_2CO_3 (45,7 g, 330,60 mmol, 1,5 eq) en MeCN (500 mL) se le agregó SEM-Cl (39 g, 233,63 mmol, 1,06 eq) a 25 °C. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 25:1 a 20:1) para proporcionar el compuesto del título (60 g, 76,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,45 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 0,93 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).

Intermedio B7: Cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



Etapa A: 4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenol

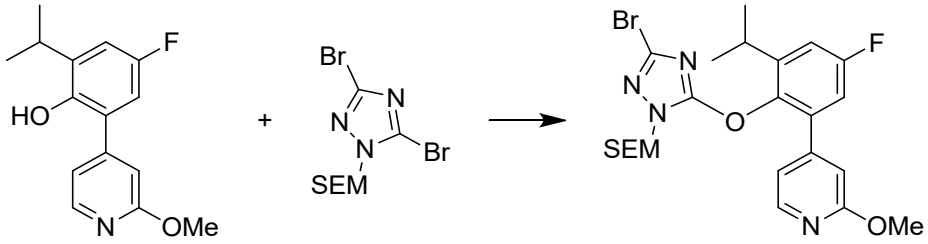


A una solución de 2-bromo-4-fluoro-6-isopropilfenol (**Intermedio B5**) (22 g, 94,39 mmol, 1 eq) y ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (14,44 g, 94,39 mmol, 1 eq) en dioxano (300 mL) y H_2O (60 mL) se le agregó Na_2CO_3 (25 g, 235,97 mmol, 2,5 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (3,45 g, 4,72 mmol, 0,05 eq) en atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con H_2O (600 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 600 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 600 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 50:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (17 g, 68,9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, 1H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,34-3,27 (m, 1H), 1,27 (d, 6H).

LCMS: m/z 260,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

Etapa B: 4-(2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)oxi)-5-fluoro-3-isopropilfenil)-2-metoxipiridina



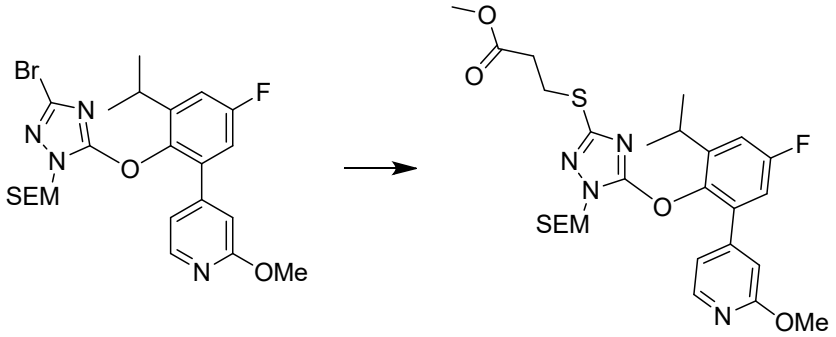
A una solución de 4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenol (5 g, 19,14 mmol, 1 eq) en DMF (70 mL) se le agregó lentamente NaH (1,15 g, 28,71 mmol, 60 % de pureza en aceite mineral, 1,5 eq) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Luego, a la solución que antecede se le agregó 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio B6**) (6,84 g, 9,57 mmol, 0,5 eq) en DMF (10 mL) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 300 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (7,5 g, 73,1 % de rendimiento) como

un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,08-3,04 (m, 1H), 1,25 (d, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

LCMS: m/z 537,2, 539,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: 3-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo

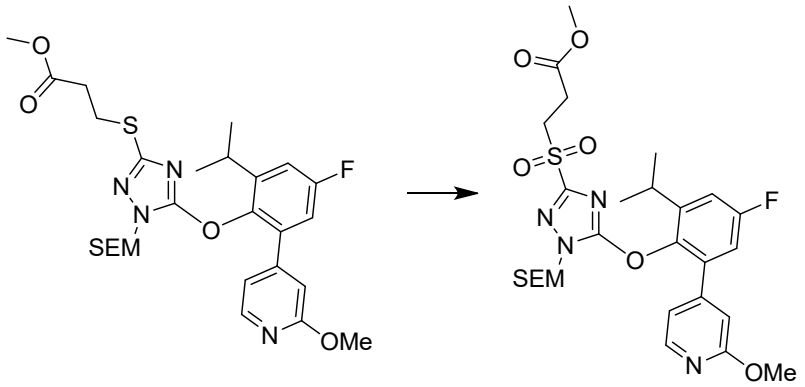


Se disolvió 4-(2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)oxi)-5-fluoro-3-isopropilfenil)-2-metoxipiridina (6,5 g, 12,13 mmol, 1 eq) en dioxano (100 mL) y la solución resultante se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. A la solución que antecede se le agregó 3-mercaptopropanoato de metilo (2,91 g, 24,25 mmol, 2 eq), DIPEA (3,13 g, 24,25 mmol, 2 eq), $Pd(dba)_2$ (1,05 g, 1,82 mmol, 0,15 eq) y XantPhos (1,05 g, 1,82 mmol, 0,15 eq). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con N_2, luego se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 150 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 15:1 a 8:1) para proporcionar el compuesto del título (6,84 g, 97,9 de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,16-3,12 (m, 3H), 2,65 (t, 2H), 1,25 (d, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

LCMS: m/z 577,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: 3-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo

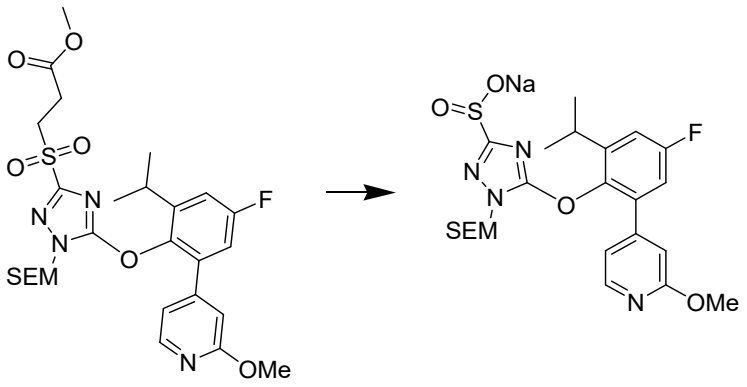


A una solución de 3-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)-fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo (1 g, 1,74 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se le agregó *m*-CPBA (881 mg, 4,34 mmol, 85 % en peso en H_2O, 2,5 eq) a 0 °C. Luego, la solución de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con DCM (2 x 25 mL). Las fases orgánicas se lavaron con Na_2CO_3 (40 mL) y salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL), y luego a la solución que antecede se le agregó 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,32 g, 5,21mmol, 3 eq) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 8:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 85,3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,69 (t, 2H), 1,26 (d, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H) y 0,01 (s, 9H).

LCMS: m/z 609,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa E: 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio

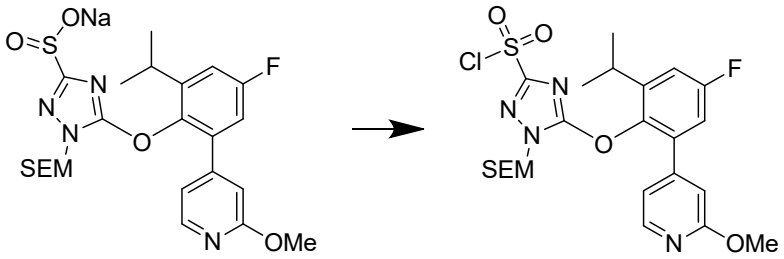


A una solución de 3-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)-fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-propanoato de metilo (500 mg, 822,37 µmol, 1 eq) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) se le agregó NaOMe (44 mg, 822,37 µmol, 1 eq) a 0 °C. Luego, la solución se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 hora. Se agregó más NaOMe (44 mg, 822,37µmol, 1 eq) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, en bruto) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,89 - 0,81 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

LCMS: m/z 521,2 $(M-Na)^-$ (ES^-).

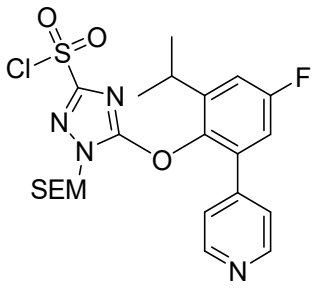
Etapa F: Cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



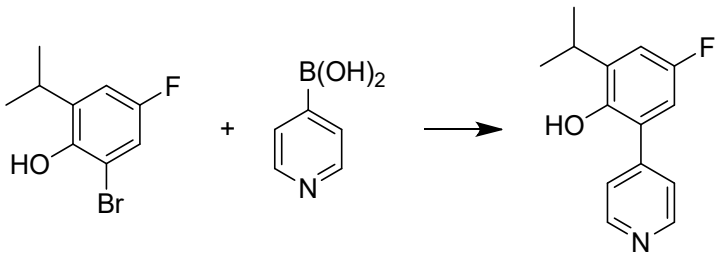
A una mezcla de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (0,1 g, 183,82 µmol, 1 eq) en DCM (2 mL) se le agregó NCS (37 mg, 275,74 µmol,1,5 eq). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Se inactivó la mezcla con H_2O (4 mL) y se extrajo con DCM (4 mL). La fase orgánica se separó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado (cantidad teórica: 102 mg, en bruto) en DCM (4 mL) se utilizó en la siguiente etapa directamente. Una alícuota se inactivó con morfolina y se analizó mediante LCMS.

LCMS m/z 608,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio B8: Cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo

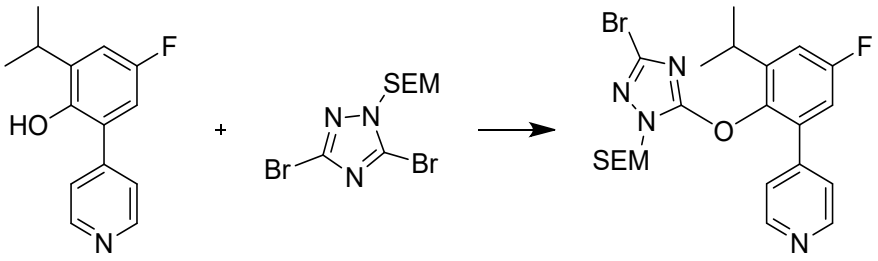


Etapa A: 4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenol



A una solución de 2-bromo-4-fluoro-6-isopropilfenol (**Intermedio B5**) (30 g, 128,71 mmol, 1 eq) y ácido piridin-4-ilborónico (16 g, 128,71 mmol, 1 eq) en dioxano (400 mL) y H_2O (80 mL) se le agregó Na_2CO_3 (34 g, 321,78 mmol, 2,5 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (4,7 g, 6,44 mmol, 0,05 eq). Después, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se inactivó con H_2O (600 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 600 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 600 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (13 g, 43,7 % de rendimiento) como un sólido gris.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, 2H), 7,33 (dd, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 1,20 (d, 6H).
LCMS: m/z 230,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

Etapa B: 4-(2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)oxi)-5-fluoro-3-isopropilfenil)piridina



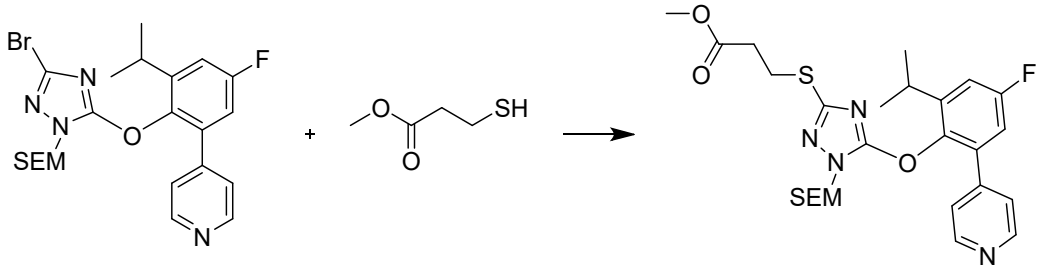
A una solución de 4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenol (5 g, 21,62 mmol, 1 eq) en DMF (70 mL) se le agregó NaH (1,30 g, 32,43 mmol, 60 % de pureza en aceite mineral, 1,5 eq) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la solución que antecede se le

agregó una solución de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio B6**) (7,72 g, 10,81 mmol, 0,5 eq) en DMF (10 mL). Después, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 300 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo 8:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto del título (8,8 g, 64,4 % de rendimiento, 80 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 1,22 (d, 6H), 0,92-0,86 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

LCMS: m/z 509,3 $(M+H)^+$ (ES^+)

Etapa C: 3-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo

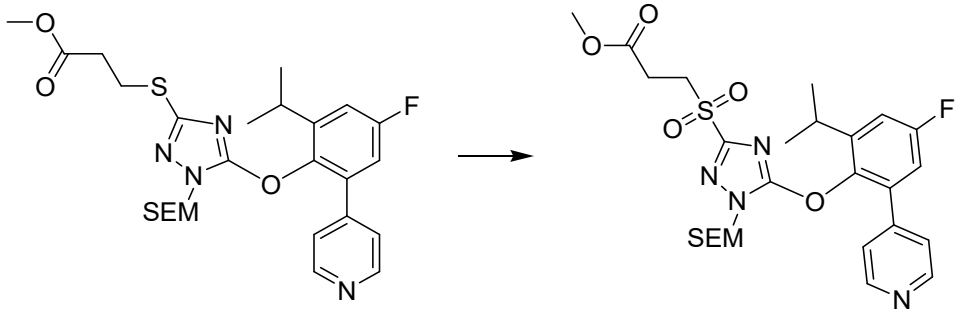


Se disolvió 4-(2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)oxi)-5-fluoro-3-isopropilfenil)piridina (12 g, 23,71 mmol, 1 eq) en dioxano (240 mL) y la solución resultante se burbujeó con N_2. A la solución que antecede se le agregó 3-mercaptopropanoato de metilo (5,7 g, 47,42 mmol, 2 eq), DIPEA (6,13 g, 47,42 mmol, 2 eq), $Pd(dba)_2$ (2,05 g, 3,56 mmol, 0,15 eq) y XantPhos (2,06 g, 3,56 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se desgasificó al vacío y se purgó con N_2, luego se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (9 g, 66,7 % de rendimiento, 96 % de pureza en LCMS) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,11 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,15-3,09 (m, 3H), 2,65 (t, 2H), 1,25 (d, 6H), 0,90 (t, 2H), 0,02 (s, 9H).

LCMS: m/z 547,2 $(M+H)^+$ (ES^+)

Etapa D: 3-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo

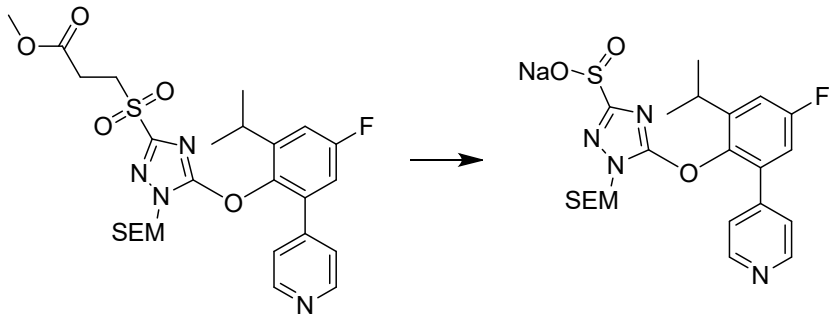


A una solución de 3-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)-fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo (1 g, 1,83 mmol, 1 eq) en DCM (20 mL) se le agregó *m*-CPBA (929 mg, 4,58 mmol, 85 % en peso en H_2O, 2,5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Luego, se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,32 g, 9,15 mmol, 5 eq) a la mezcla que anteceden, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (20 mL) y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (850 mg, 77,5 % de rendimiento, 96,5 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,14 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 1,25 (d, 6H), 0,94 (t, 2H), 0,03 (s, 9H).

LCMS: m/z 579,2 $(M+H)^+$ (ES^+)

Etapa E: 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio

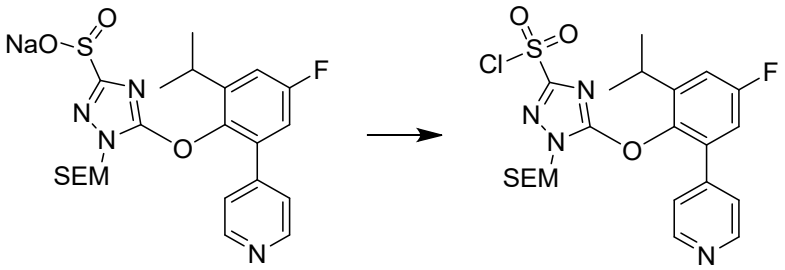


A una solución de 3-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)-fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo (0,1 g, 172,95 µmol,

1 eq) en THF (3 mL) se le agregó NaOMe (28 mg, 518,85 µmol, 3 eq) y MeOH (3 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (70 mg, en bruto) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

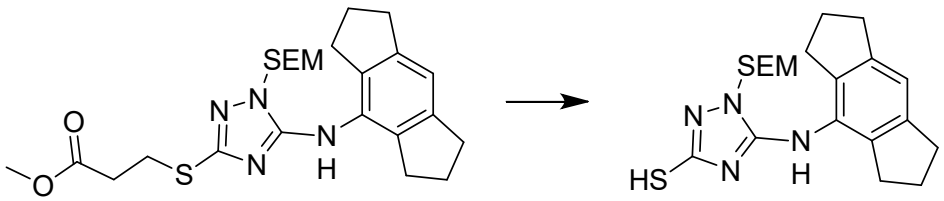
LCMS: m/z 491,1 $(M-Na)^-$ (ES^-)

Etapa F: Cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



A una solución de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (50 mg, 97,25 µmol, 1 eq) en AcOH (5 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó NCS (26 mg, 194,50 µmol, 2 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó con agua (3 × 5 mL) y salmuera (3 × 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado (cantidad teórica: 51 mg) se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Intermedio B9: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol

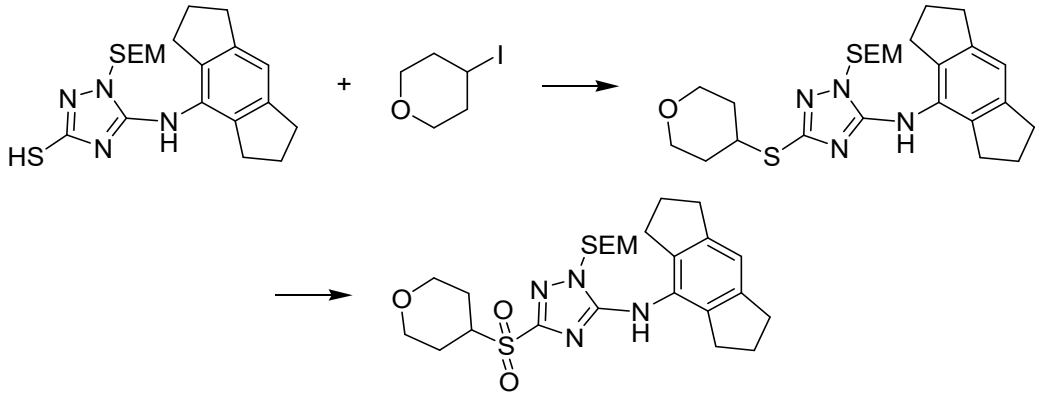


A una mezcla de 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo (**Intermedio B2**, **Etapa B**) (6 g, 12,28 mmol, 1 eq) en THF (60 mL) y MeOH (60 mL) se le agregó NaOMe (1,33 g, 24,55 mmol, 2 eq) en una parte a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se ajustó a pH=4 con una solución acuosa de HCl 1 M. La suspensión se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 76,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (br s, 1H), 9,57 (br s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,20 (s, 2H),

3,64 (t, 2H), 2,84 (t, 4H), 2,65 (t, 4H), 2,03-1,98 (m, 4H), 0,91 (t, 2H), 0,03 (s, 9H).
LCMS: m/z 403,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio B10: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



Etapa A: A una solución de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio B9**) (250 mg, 453,27 µmol, 1 eq) en DMF (4 mL) se le agregó K_2CO_3 (75 mg, 543,93 µmol, 1,2 eq) y 4-yodotetrahidro-2*H*-pirano (96 mg, 453,27 µmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 × 10 mL) y salmuera (3 × 10 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 2:1) para proporcionar *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (210 mg, 52,35 % de rendimiento, 55 % de pureza en LCMS) como un aceite amarillo.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,97 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 5H), 3,48 (t, 1H), 2,92-2,88 (m, 4H), 2,76-2,73 (m, 4H), 2,12-2,05 (m, 6H), 1,79-1,73 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).
LCMS: m/z 487,3 $(M+H)^+$ (ES^+)

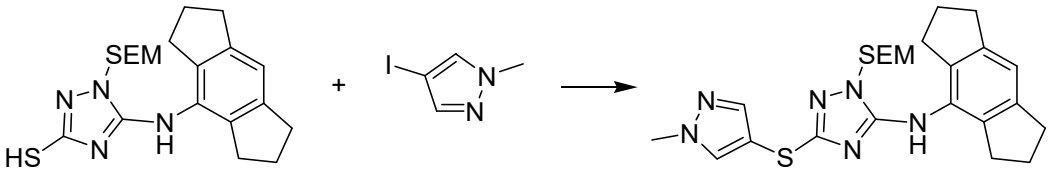
Etapa B: A una solución de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (220 mg, 248,59 µmol, 1 eq) en DCM (4 mL) se le agregó *m*-CPBA (101 mg, 497,18 µmol, 85 % en peso en H_2O, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (10 mL) y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Al filtrado se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (250 mg), y la mezcla se agitó durante 12 horas a

25 °C. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 81,9 % de rendimiento, 96 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,02 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,11-4,06 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 2H), 2,91 (t, 4H), 2,73 (t, 4H), 2,12-2,05 (m, 4H), 2,00-1,93 (m, 4H), 0,98 (t, 2H) y 0,03 (s, 9H).

LCMS: m/z 519,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio B11: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

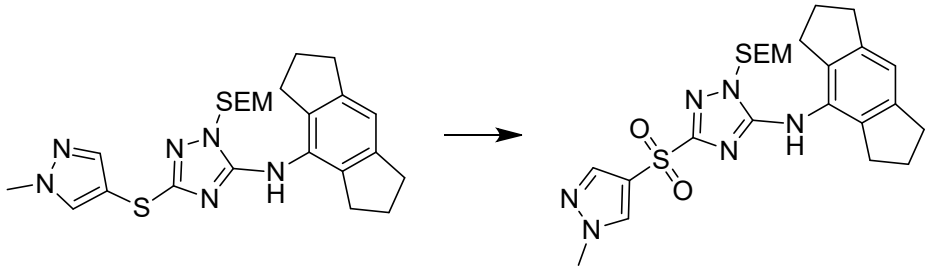


Una mezcla de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio B9**) (300 mg, 521,57 µmol, 1 eq), 4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol (108 mg, 521,57 µmol, 1 eq), CuI (198 mg, 1,04 mmol, 2 eq) y *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (919 mg, 10,43 mmol, 20 eq) en dioxano (4 mL) se agitó a 70 °C en atmósfera de N_2 durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 79,44 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 2,88 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,06-2,03 (m, 4H), 0,96-0,92 (t, 2H), 0,02 (s, 9H).

LCMS: m/z 483,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio B12: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

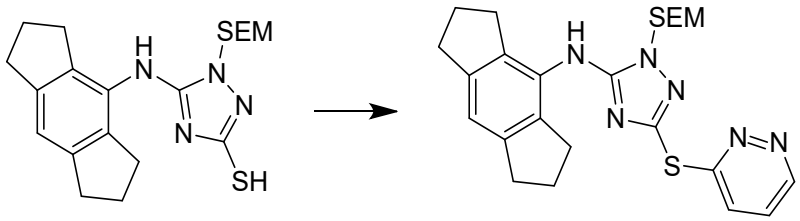


A una solución de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Intermedio B11**) (200 mg, 414,32 µmol, 1 eq) en DCM (4 mL) se le agregó *m*-CPBA (168 mg, 828,65 µmol, 85 % en peso en H_2O, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (10 mL) y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Al filtrado se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (200 mg), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 68,23 % de rendimiento, 97 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 2,90 (t, 4H), 2,64 (t, 4H), 2,07-2,03 (m, 4H), 0,96 (t, 2H), 0,02 (s, 9 H).

LCMS: m/z 515,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio B13: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridazin-3-iltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

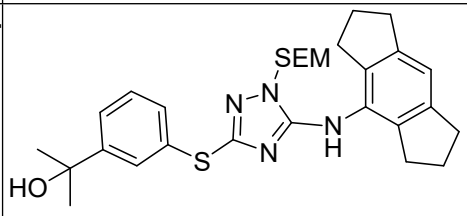
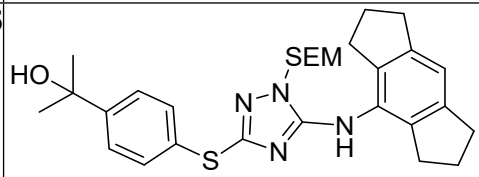
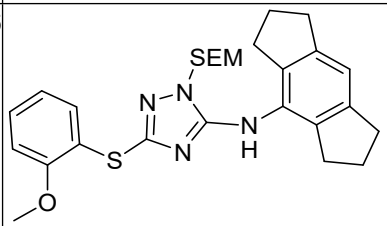


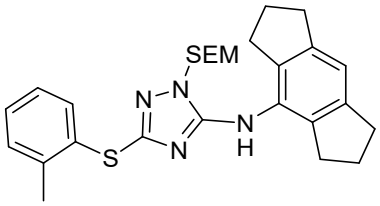
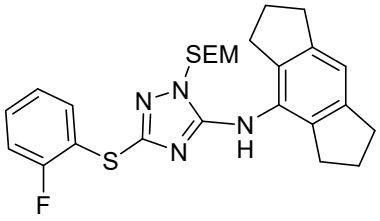
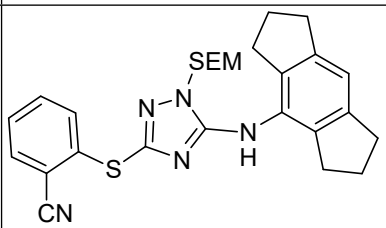
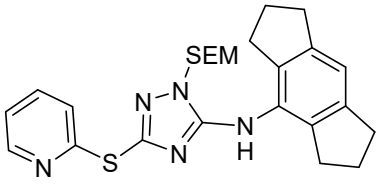
Una mezcla de 3-bromopiridazina (98 mg, 620,92 µmol, 1 eq), 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio B9**) (250 mg, 620,92 µmol, 1 eq), XantPhos (54 mg, 93,14 µmol, 0,15 eq), $Pd(dba)_2$ (54 mg, 93,14 µmol, 0,15 eq) y DIPEA (161 mg, 1,24 mmol, 2 eq) en dioxano (10 mL) se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo N_2. La solución de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Las capas orgánicas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 5:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 73,9 % de rendimiento, 96,2 % de pureza en LCMS) como una goma marrón.

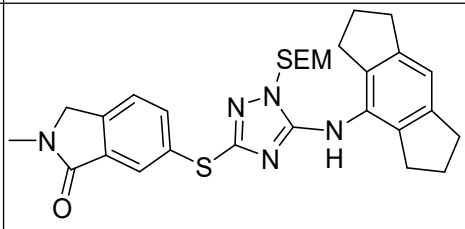
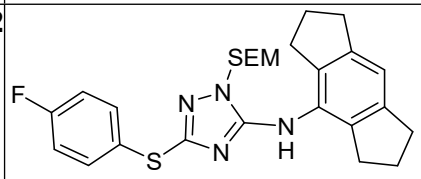
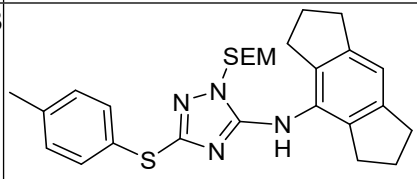
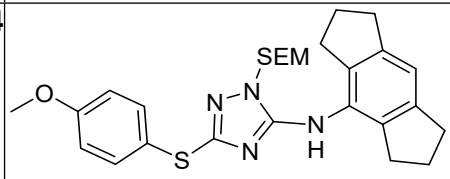
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 2,88 (t, 4H), 2,74 (t, 4H), 2,08-2,05 (m, 4H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9 H).

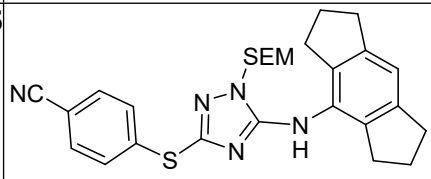
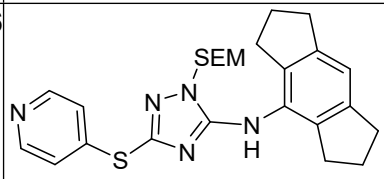
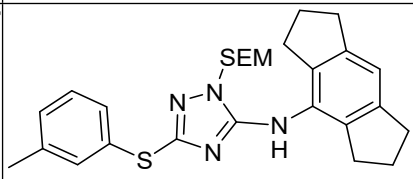
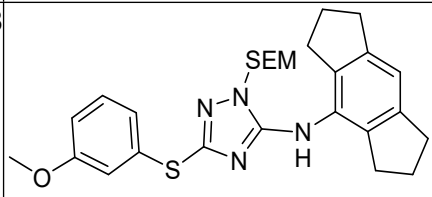
LCMS: m/z 481,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

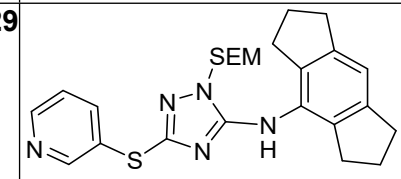
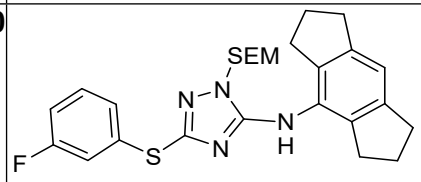
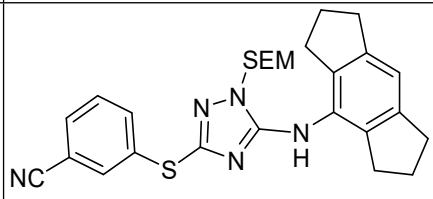
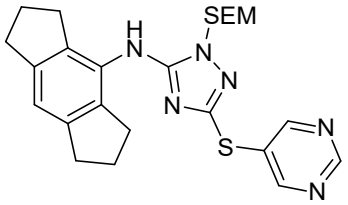
Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo el procedimiento general para el **Intermedio B13**:

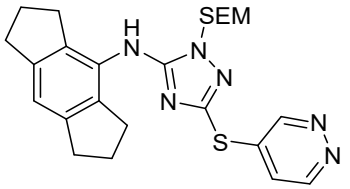
N.º	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
B14	 2-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)fenil)propan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,86 (t, 4H), 2,68 (t, 4H), 2,05-2,00 (m, 4H), 1,54 (s, 6H), 0,97 (t, 2H), 0,03 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 537,2 $(M+H)^+$ (ES^+)
B15	 2-(4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)fenil)propan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,40 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,63 (t, 2H), 2,86 (t, 4H), 2,68 (t, 4H), 2,03-2,01 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 0,96 (t, 2H), 0,02 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 537,3 $(M+H)^+$ (ES^+)
B16	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((2-metoxifenil)tio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (dd, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 2H), 2,86 (t, 4H), 2,70 (t, 4H), 2,07-1,99 (m, 4H), 0,99-0,95 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).	m/z 509,2 $(M+H)^+$ (ES^+)

N.º	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
B17	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(o-toliltio)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77-7,73 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,86 (t, 4H), 2,68 (t, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 4H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,02 (s , 9H).	m/z 493,2 $(M+H)^+$ (ES^+)
B18	 3-((2-fluorofenil)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ. 7,75 (d, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 2,86 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,06-1,98 (m, 4H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).	m/z 497,1 $(M+H)^+$ (ES^+)
B19	 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (dd, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,68-3,64 (m, 2H), 2,87 (t, 4H), 2,75 (t, 4H), 2,09-2,01 (m, 4H), 1,01-0,97 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).	m/z 504,2 $(M+H)^+$ (ES^+)
B20	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridin-2-iltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 2,87 (t, 4H), 2,70 (t, 4H), 2,07-2,00 (m, 4H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,032 (s, 9H).	m/z 480,3 $(M+H)^+$ (ES^+)

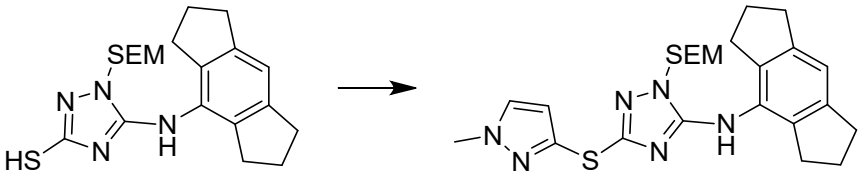
N.º	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
B21	 6-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)-2-metilisoindolin-1-ona	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,77 (t, 4H), 2,59 (t, 4H), 1,93-1,86 (m, 4H), 0,86 (t, 2H), 0,04 (s, 9H).	m/z 548,2 $(M+H)^+$ (ES^+)
B22	 3-((4-fluorofenil)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,78 (t, 4H), 2,57 (t, 4H), 1,95-1,87 (m, 4H), 0,89-0,84 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).	m/z 497,3 $(M+H)^+$ (ES^+)
B23	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(p-toliltio)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,78 (t, 4H), 2,57 (t, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 4H), 0,86 (t, 2H) y 0,04 (s, 9H).	m/z 493,3 $(M+H)^+$ (ES^+)
B24	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((4-metoxifenil)tio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,46-7,45 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 2,78 (t, 4H), 2,56 (t, 4H), 1,94-1,87 (m, 4H), 0,85 (t, 2H), 0,05 (s, 9H).	m/z 509,4 $(M+H)^+$ (ES^+)

N.º	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
B25	 4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,63 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,80 (t, 4H), 2,60 (t, 4H), 1,97-1,89 (m, 4H), 0,89 (t, 2H), 0,03 (s, 9H).	m/z 504,4 $(M+H)^+$ (ES^+)
B26	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridin-4-iltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,65 (s, 1H), 8,39 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,80 (t, 4H), 2,65 (t, 4H), 1,99-1,92 (m, 4H), 0,90 (t, 2H), 0,02 (s, 9 H).	m/z 480,3 $(M+H)^+$ (ES^+)
B27	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(m-toliltio)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,48-7,47 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,61 (t, 2H), 2,76 (t, 4H), 2,59 (t, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,94-1,90 (m, 4H), 0,88 (t, 2H), -0,028 (s, 9 H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 493,2 $(M+H)^+$ (ES^+)
B28	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((3-metoxifenil)tio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74-7,71 (m, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 2H), 2,87 (t, 4H), 2,69 (t, 4H), 2,07-2,01 (m, 4H), 0,99-0,94 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).	m/z 509,3 $(M+H)^+$ (ES^+)

N.º	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
B29	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridin-3-iltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,87 (t, 4H), 2,68 (t, 4H), 2,09-2,01 (m, 4H), 0,97 (t, 2H), 0,02 (s, 9H).	m/z 480,3 $(M+H)^+$ (ES^+)
B30	 3-((3-fluorofenil)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64-7,62 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 2,87 (t, 4H), 2,70 (t, 4H), 2,08-2,02 (m, 4H), 0,98 (t, 2H), 0,03 (s, 9H).	m/z 497,3 $(M+H)^+$ (ES^+)
B31	 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (t, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,68-3,63 (m, 2H), 2,88 (t, 4H), 2,71 (t, 4H), 2,10-2,06 (m, 4H), 1,00-0,98 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).	m/z 504,2 $(M+H)^+$ (ES^+)
B32	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(pirimidin-5-iltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,63 (t, 2H), 2,88 (t, 4H), 2,68 (t, 4H), 2,09-2,02 (m, 4H), 0,96 (t, 2H), 0,03 (s, 9H).	m/z 481,2 $(M+H)^+$ (ES^+)

N.º	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
B33	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridazin-4-iltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (t, 1H), 8,92 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,70-3,66 (m, 2H), 2,89 (t, 4H), 2,75 (t, 4H), 2,12-2,05 (m, 4H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).	m/z 481,1 $(M+H)^+$ (ES^+)

Intermedio B34: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

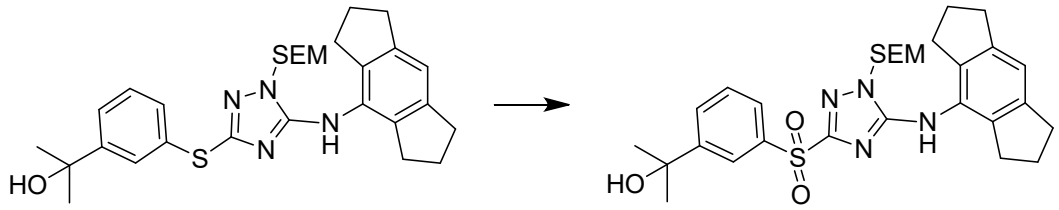


Una mezcla de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio B9**) (230 mg, 417,01 µmol, 1 eq), 3-yodo-1-metil-1*H*-pirazol (86 mg, 417,01 µmol, 1 eq), CuI (158 mg, 834,02 µmol, 2 eq) y *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (735 mg, 8,34 mmol, 20 eq) en dioxano (4 mL) se agitó a 70 °C en atmósfera de N_2 durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 82,7 % de rendimiento, 98 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,34 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 2,87 (t, 4H), 2,69 (t, 4H), 2,09-2,00 (m, 4H), 1,00-0,88 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

LCMS: m/z 483,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio B35: 2-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)fenil)propan-2-ol

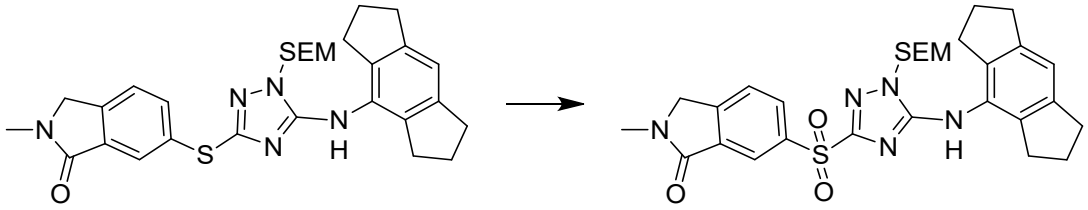


A una solución de 2-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)fenil)propan-2-ol (**Intermedio B14**) (150 mg, 279,43 µmol, 1 eq) en DCM (4 mL) se le agregó *m*-CPBA (113 mg, 558,86 µmol, 85 % en peso en H_2O, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (10 mL), se extrajo con DCM (3 × 10 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Al filtrado se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (250 mg), y la solución se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 37,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (t, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 2,87 (t, 4H), 2,57 (t, 4H), 2,04-1,96 (m, 4H), 1,60 (s, 6H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 569,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio B36: 6-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-2-metilisoindolin-1-ona

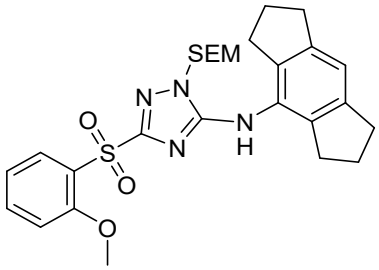
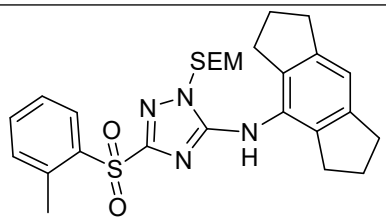


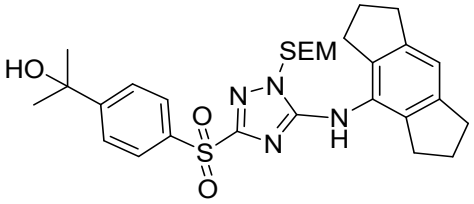
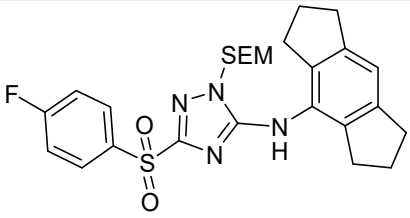
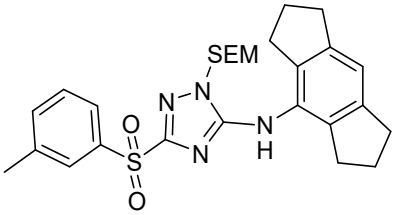
Una solución de molibdato de amonio (7 mg, 36,51 µmol, 0,25 eq) se disolvió en H_2O_2 (827 mg, 7,30 mmol, 30 % en peso en H_2O, 50 eq) a 0 °C. La solución que antecede se agregó a una solución de 6-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)-2-metilisoindolin-1-ona (**Intermedio B21**) (80 mg, 146,04 µmol, 1 eq) en EtOH (1 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 26 horas. La mezcla de reacción se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOH (3 × 10 mL), luego se agregó a una solución de 4,4,5,5- tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (185 mg, 5 eq) en DCM (2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (50 mg, en bruto) como un sólido blanco.

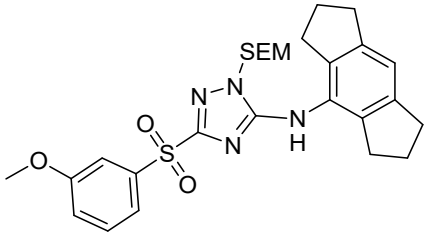
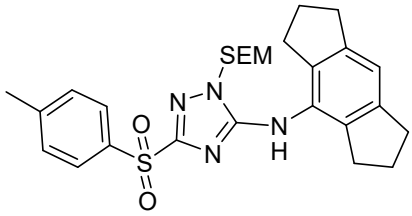
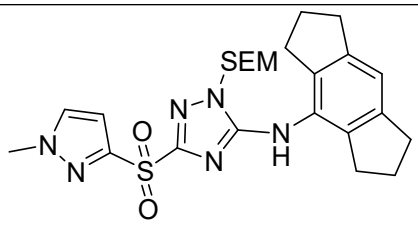
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,88-7,85 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,80-2,77 (m, 4H), 2,50-2,48 (m, 4H), 1,86-1,83 (m, 4H), 0,81-0,77 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).
LCMS: m/z 480,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

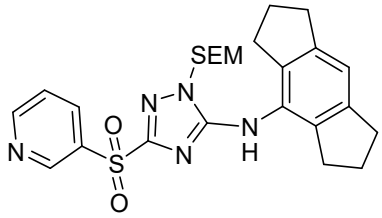
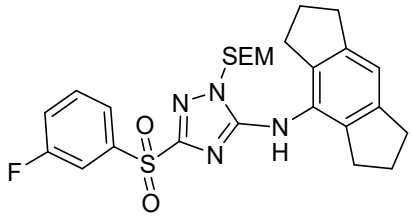
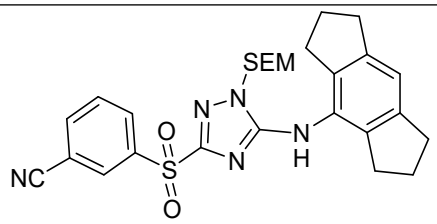
5

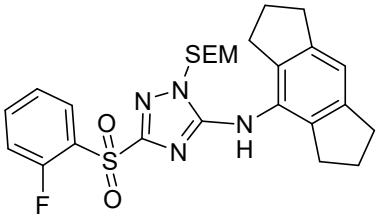
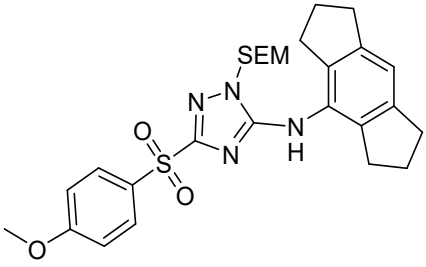
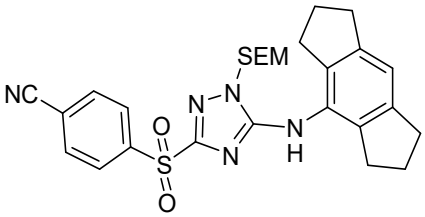
Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo el procedimiento general para el **Intermedio B35**, a partir de los compuestos intermedios indicados en la columna "A partir de":

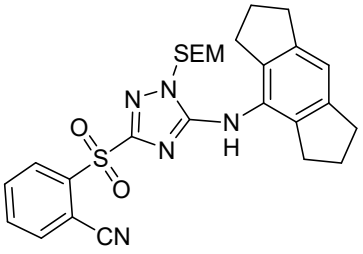
N.º	**Estructura**	**Espectro de ^{1}H NMR**	**LCMS**	**A partir de**
B37	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((2-metoxifenil)sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	N/C	m/z 541,1 $(M+H)^+$ (ES^+)	B16
B38	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(o-tolilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (dd, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,85 (t, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,54 (t, 4H), 2,01-1,94 (m, 4H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,01 (s, 9 H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 525,3 $(M+H)^+$ (ES^+)	B17

B39	 2-(4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)fenil)-propan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,66-3,59 (m, 2H), 2,88 (t, 4H), 2,57 (t, 4H), 2,04-1,97 (m, 4H), 1,60 (s, 6H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 569,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B15
B40	 3-((4-fluorofenil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,50 (t, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,80 (t, 4H), 2,43 (t, 4H), 1,91-1,84 (m, 4H), 0,81 (t, 2H), 0,10 (s, 9H).	m/z 529,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B22
B41	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(m-tolilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,54-7,52 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,80 (t, 4H), 2,49 (t, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,91-1,86 (m, 4H), 0,82 (t, 2H), -0,89 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 525,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B27

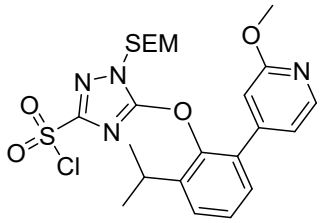
B42	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((3-metoxifenil)-sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 2,88 (t, 4H), 2,56 (t, 4H), 2,05-1,98 (m, 4H), 0,95 (t, 2H), 0,01 (s, 9H).	m/z 541,3 $(M+H)^+$ (ES^+)	B28
B43	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-tosil-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,78 (t, 4H), 2,58 (t, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 4H), 0,86 (t, 2H), -0,05 (s, 9H).	m/z 535,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B23
B44	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 2H), 2,88 (t, 4H), 2,62 (t, 4H), 2,06-2,00 (m, 4H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).	m/z 515,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B34

B45	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridin-3-ilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (d, 1H), 8,85 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 2,89 (t, 4H), 2,57 (t, 4H), 2,05-2,00 (m, 4H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).	m/z 512,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B29
B46	 3-((3-fluorofenil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 2,88 (t, 4H), 2,70 (t, 4H), 2,05-1,99 (m, 4H), 0,97-0,92 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).	m/z 529,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B30
B47	 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (t, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 2,90 (t, 4H), 2,57 (t, 4H), 2,07-1,99 (m, 4H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).	m/z 536,3 $(M+H)^+$ (ES^+)	B31

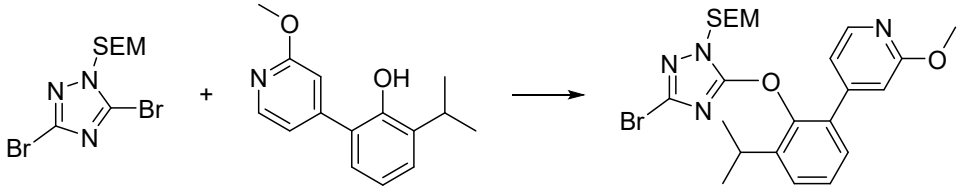
B48	 3-((2-fluorofenil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14-8,10 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 2,84 (t, 4H), 2,56 (t, 4H), 2,02-1,94 (m, 4H), 0,98-0,94 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).	m/z 529,1 $(M+H)^+$ (ES^+)	B18
B49	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((4-metoxifenil)-sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 2,80 (t, 4H), 2,44 (t, 4H), 1,89-1,86 (m, 4H), 0,81 (t, 2H), 0,08 (s, 9H).	m/z 541,3 $(M+H)^+$ (ES^+)	B24
B50	 4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,80 (t, 4H), 2,42 (t, 4H), 1,89-1,84 (m, 4H), 0,81 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).	m/z 536,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B25

B51	 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzonitrilo	N/C	m/z 536,3 $(M+H)^+$ (ES^+)	B19

<u>Intermedio B52:</u> Cloruro de 5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



<u>Etapa A:</u> 4-(2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)oxi)-3-isopropilfenil)-2-metoxipiridina

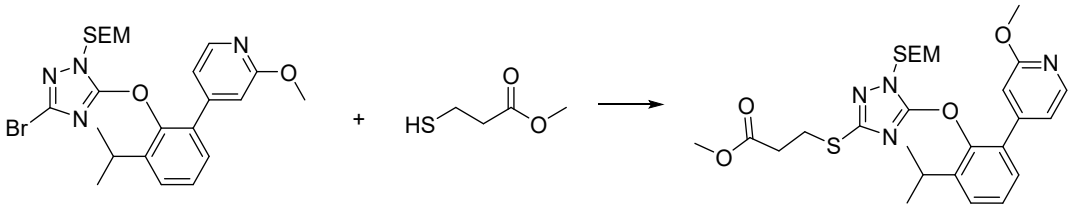


A una solución helada de 2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenol (**Intermedio C33**) (1,7 g, 6,99 mmol) en THF (40 mL) se le agregó NaH (60 % en aceite mineral, 0,335 g, 8,38 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos, luego se le agregó 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (2,495 g, 6,99 mmol) en THF (10 mL). La reacción se calentó luego a 80 °C durante 16 horas, se inactivó con HCl 1 M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). El extracto orgánico se secó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió luego en DMF (50 mL), se agregó K_2CO_3 (0,966 g, 6,99 mmol) y la reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). El extracto orgánico se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-20 % de EtOAc/isohexano) y se trituró con hexano (30 mL) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 37 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 519,2/521,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,13 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,04 (h, J = 7,1 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,84 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapa B: 3-((5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo

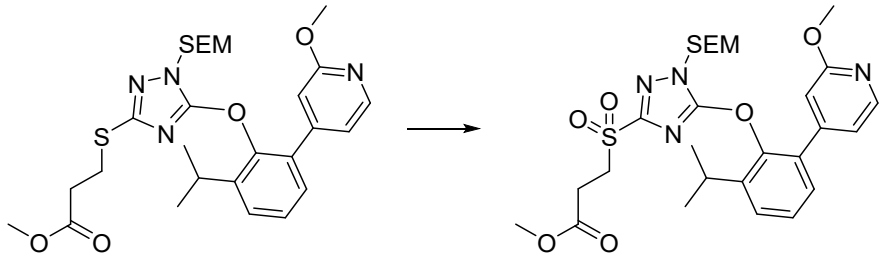


Se disolvió 4-(2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)oxi)-3-isopropilfenil)-2-metoxipiridina (1,20 g, 2,310 mmol) en dioxano (23 mL) y se desgasificó con N_2. Se agregó 3-mercaptopropanoato de metilo (0,512 mL, 4,62 mmol), XantPhos (0,200 g, 0,346 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,317 g, 0,346 mmol), seguidos por DIPEA (0,807 mL, 4,62 mmol). La reacción se desgasificó y se calentó hasta 100 °C durante la noche, se diluyó con EtOAc (40 mL), se lavó con agua (30 mL) y HCl 1 M (3 x 30 mL). Los orgánicos se secaron (separador de fases), se cargaron sobre sílice y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-50 % de MTBE/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,14 g, 83 %) como un aceite amarillo.

LCMS m/z 559,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,12 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,07 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,21 - 1,14 (m, 6H), 0,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

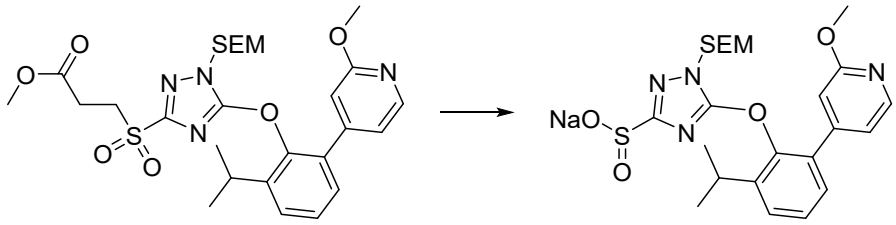
Etapa C: 3-((5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo



Se agregó m-CPBA (1,60 g, 7,14 mmol) a una solución de 3-((5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo (1,14 g, 2,040 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C. La reacción se agitó durante 15 minutos y luego se calentó hasta TA, se agitó durante 5 horas y se inactivó con sulfito de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x100 mL), se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. Se agregó B_2Pin_2 (0,259 g, 1,020 mmol) y MeCN/MeOH (2:1, 30 mL) a la mitad del residuo y la reacción se calentó hasta 50 °C durante 2 horas, luego se enfrió hasta TA. Se agregó etano-1,2-diamina (0,102 mL, 1,530 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a TA, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con MTBE (3x40 mL). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (566 mg, 40 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,60 - 3,53 (m, 2H), 3,48 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,10 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,86 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,02 (s, 9H).

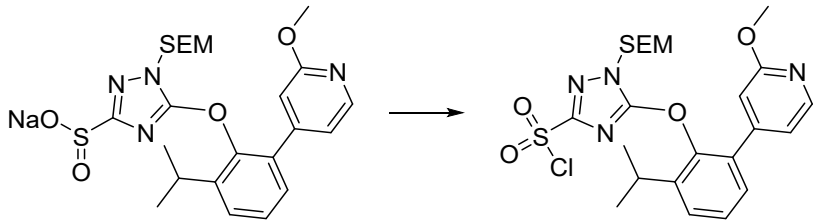
Etapa D: 5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2, Etapa D**) a partir de 3-((5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-propanoato de metilo para proporcionar el compuesto del título (134 mg, 95 %) como un sólido tostado.

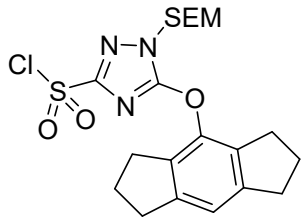
LCMS m/z 505,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa E: Cloruro de 5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonilo

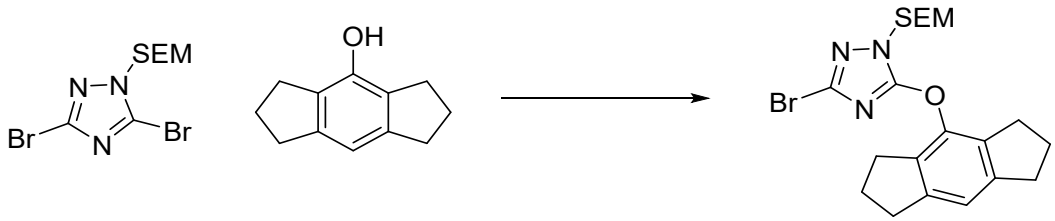


Se suspendió 5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (134 mg, 0,254 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C, luego se agregó NCS (34 mg, 0,254 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación alguna.

Intermedio B53: Cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



Etapa A: 3-bromo-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol

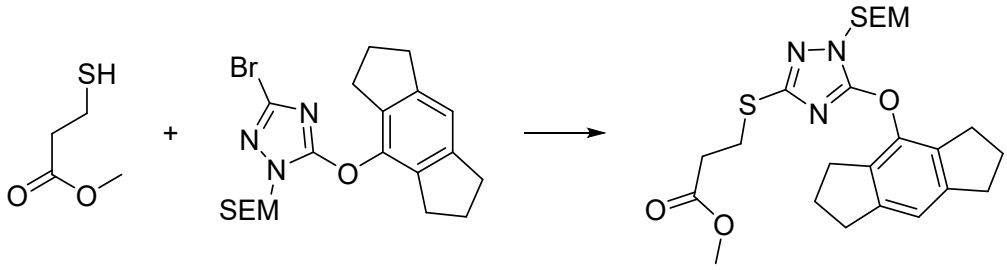


Una solución de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (0,60 g, 1,680 mmol), 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-ol (0,36 g, 1,860 mmol) y K_2CO_3 (0,93 g, 6,73 mmol) en DMF (3 mL) se calentó hasta 100 °C durante 16 horas, se enfrió hasta TA y se separó entre agua (20 mL) y MTBE (20 mL). Las capas se separaron y los orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron (Na_2SO_4), se cargaron en gel de sílice (15 g) y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, 0-50 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,53 g, 51 %) como un sólido amarillo.

LCMS m/z 450,2/452,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,06 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,68 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,02 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 0,90 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,02 (s, 9H).

Etapa B: 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo

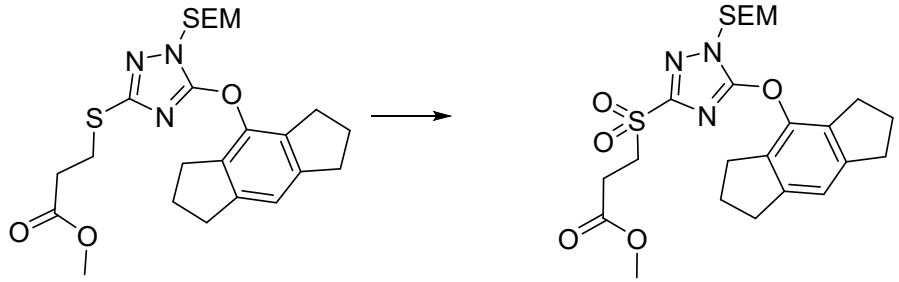


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-((5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo (**Intermedio B52, Etapa B**) a partir de 3-bromo-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol y 3-mercaptopropanoato de metilo para proporcionar el compuesto del título (0,41 g, 88 %) como un aceite amarillo.

LCMS m/z 490,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,05 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,62 - 3,59 (m, 3H), 3,16 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,74 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,01 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 0,97 - 0,85 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

Etapa C: 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo

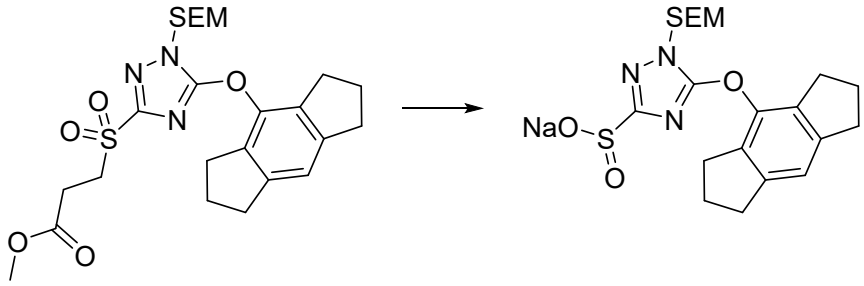


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-sulfonil)propanoato de metilo (**Intermedio B2, Etapa C**) a partir de 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo y purificado mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-30 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 83 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 522,5 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,09 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,62 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,87 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,02 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

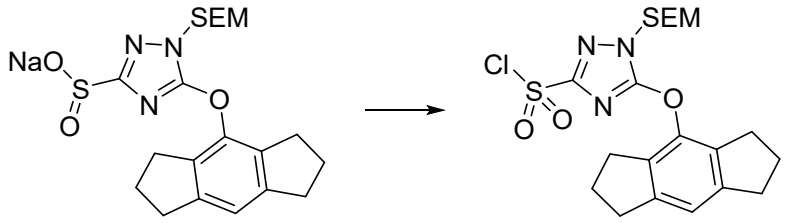
Etapa D: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2, Etapa D**) a partir de 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 77 %) como un sólido blanco.

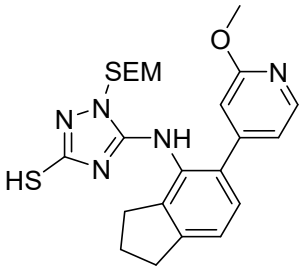
^{1}H NMR (metanol-d_4) δ 6,99 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,08 (p, J = 7,3 Hz, 4H), 1,03 - 0,88 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

Etapa E: Cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo

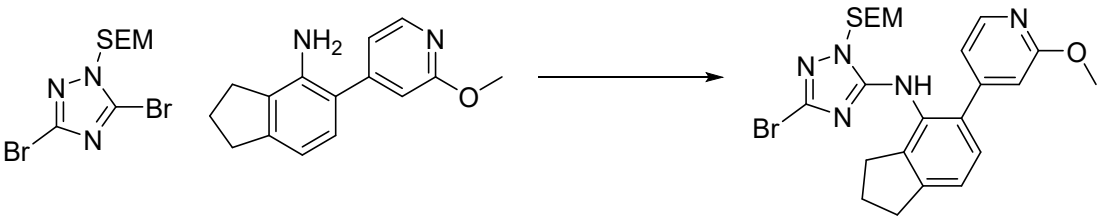


Se suspendió 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (0,15 g, 0,33 mmol) en DCM (6 mL, 93 mmol) a 0 °C y se agregó NCS (0,042 g, 0,313 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA. La reacción en bruto se usó directamente en la preparación de los ejemplos sin ninguna purificación, asumiendo un rendimiento cuantitativo y 100 % de pureza.

Intermedio B54: 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



Etapa A: 3-bromo-*N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

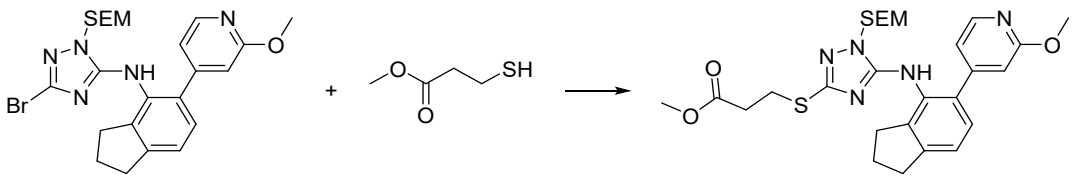


A una solución helada de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (3,0 g, 8,40 mmol) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-amina (**Intermedio R4**) (2,23 g, 9,28 mmol) en THF (30 mL) bajo N_2 se le agregó LiHMDS (1 M en THF, 16,8 mL, 16,8 mmol). La reacción se calentó hasta TA, se agitó durante 1 hora, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El producto se disolvió en EtOAc caliente (25 mL) y se agregó isohexano (200 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 15 minutos. El sólido se recogió para proporcionar el compuesto del título (2,19 g, 50 %) como un sólido tostado.

LCMS m/z 516,3/518,3 $(M+H)^+(ES^+)$.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,02 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 0,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapa B: 3-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo



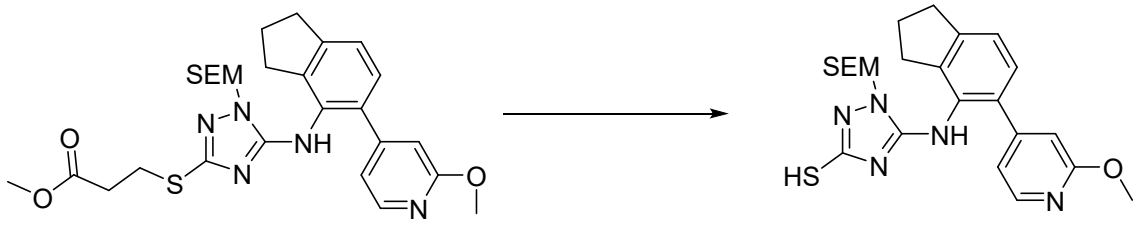
Se disolvió 3-bromo-*N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (2,2 g, 4,26 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y

se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. Se agregó 3-mercaptopropanoato de metilo (0,944 mL, 8,52 mmol), XantPhos (0,185 g, 0,319 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,293 g, 0,319 mmol), seguidos por DIPEA (1,49 mL, 8,52 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 y se calentó hasta 100 °C durante la noche, se diluyó con EtOAc (40 mL), se lavó con agua (30 mL) y HCl 1 M (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se secaron (separador de fases) y se cargaron en sílice. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-50 % de MTBE/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (2,23 g, 76 %) como un aceite amarillo.

LCMS m/z 556,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,75 - 6,73 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 3,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 0,86 - 0,73 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa C: 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol

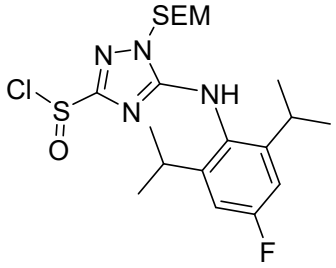


Se disolvió 3-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo (500 mg, 0,729 mmol) en THF (7,5 mL) y MeOH (7,5 mL), se enfrió hasta 0 °C y se agregó metóxido de sodio (0,270 mL, 1,46 mmol). La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, el pH se ajustó a 4 con ácido acético y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido amarillo. Esto se trituró con isohexano (10 mL), se filtró y se secó con succión para obtener el compuesto del título (0,25 g, 66 %).

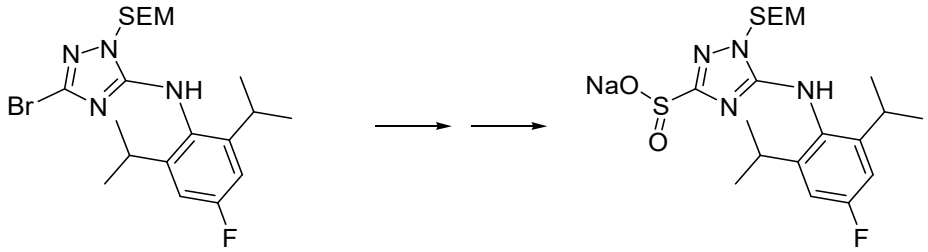
LCMS m/z 470,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 468,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,55 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,17 - 1,84 (m, 4H), 0,90 - 0,81 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

Intermedio B55: Cloruro de 5-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



Etapa A: 5-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio

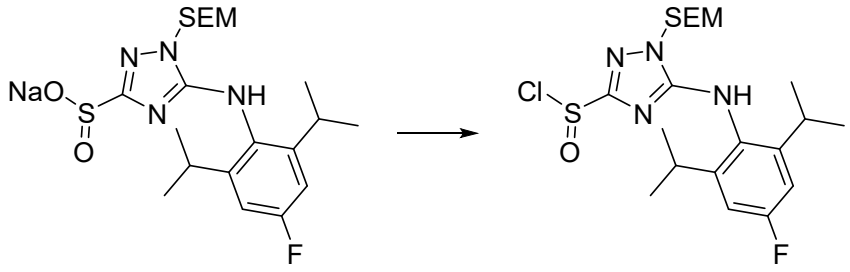


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2, Etapas B a D**) a partir de 3-bromo-*N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Intermedio B1**) para proporcionar el compuesto del título (604 mg, 32 % en tres etapas) como un sólido marrón claro.

LCMS m/z 456,8 $(M+H)^+$ (ES^+); 454,9 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 6,96 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,59 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,10 (sept, J = 6,8 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 12H), 0,89 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 0,01 (s, 9H).

Etapa B: Cloruro de 5-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



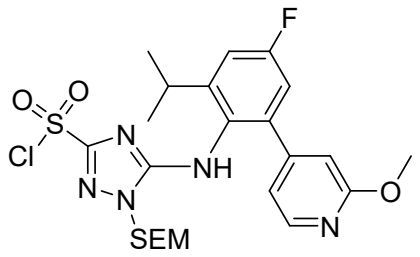
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de cloruro de 5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B52, Etapa E**) a partir de 5-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-amino)-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin procesamiento ni purificación.

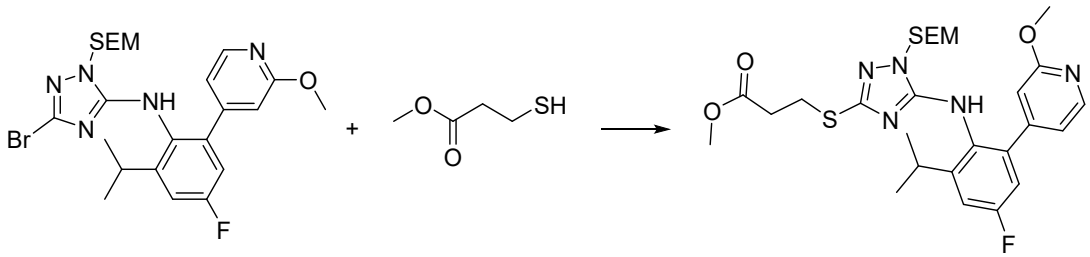
Una alícuota se inactivó con morfolina y se analizó mediante LCMS.

LCMS m/z 542,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 540,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

Intermedio B56: Cloruro de 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



Etapa A: 3-bromo-*N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

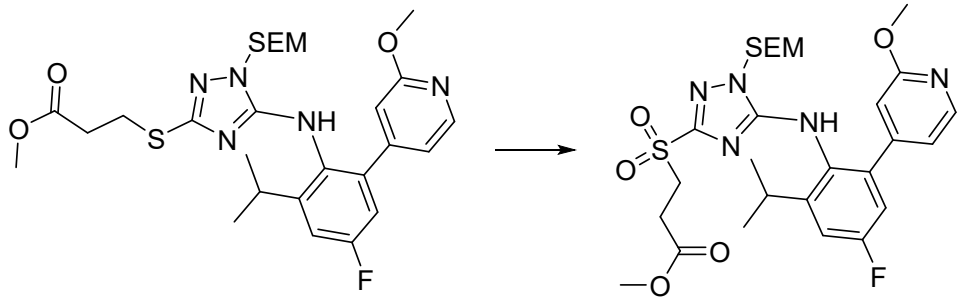


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-((5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo (**Intermedio B52, Etapa B**) a partir de 3-bromo-*N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina y 3-mercaptopropanoato de metilo para proporcionar el compuesto del título (898 mg, 58 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 576,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,79 - 6,75 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,16 - 1,10 (m, 7H), 0,80 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

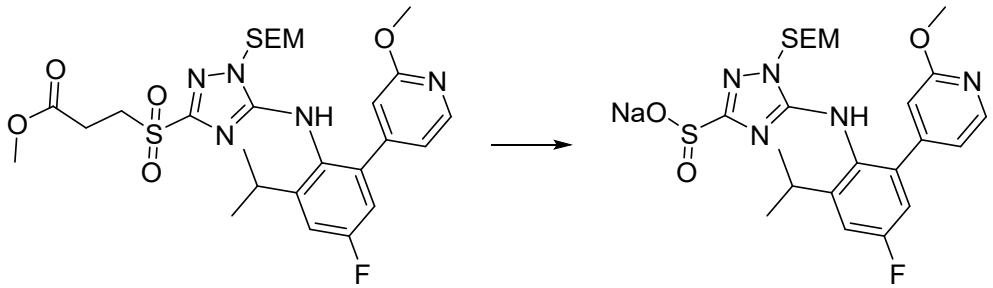
Etapa B: 3-((5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-((5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo (**Intermedio B52, Etapa C**) a partir de 3-((5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo para proporcionar el compuesto del título (695 mg, 59 %) como un aceite amarillo.

LCMS m/z 608,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio

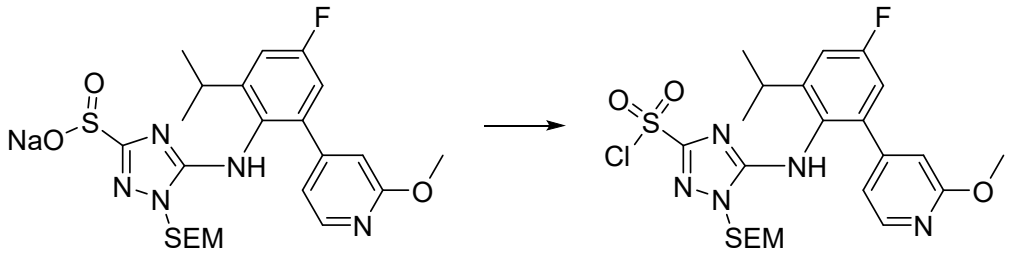


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2, Etapa D**) a partir de 3-((5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxi-piridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 88 %) como un sólido amarillo.

LCMS m/z 522,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 2H)), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,84 - 0,77 (m, 2H), -0,02 (d, J = 7,5 Hz, 9H).

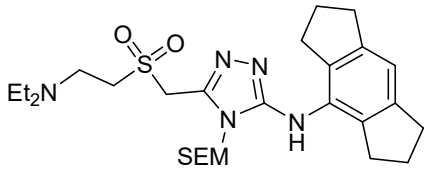
Etapa D: Cloruro de 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo



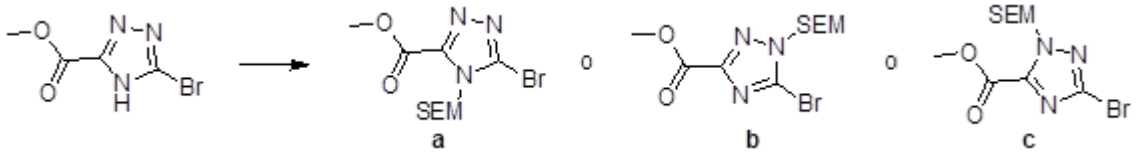
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de cloruro de 5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B52, Etapa E**) a partir de 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxi-piridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin procesamiento ni purificación. Una alícuota se inactivó con morfolina y se analizó mediante LCMS.

LCMS m/z 607,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio B57: 5-(((2-(dietilamino)etil)sulfonil)metil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



Etapa A: 5-bromo-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

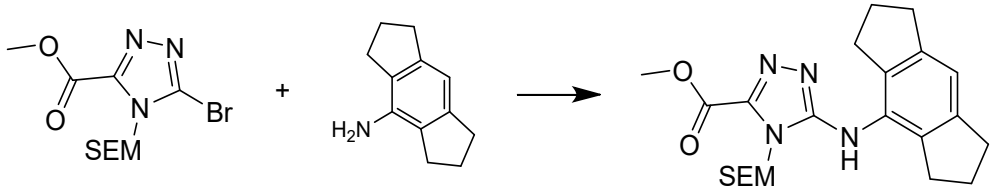


A una solución de 5-bromo-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato (1,5 g, 7,28 mmol, 1 eq) en MeCN (20 mL) se le agregó K_2CO_3 (1,51 g, 10,92 mmol, 1,5 eq) y SEM-Cl (1,34 g, 8,01 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 49,01 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,86 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 0,93 (t, 2H), 0,01 (s, 9H). Se obtuvo un único regioisómero no identificado; no se determinó la ubicación del grupo protector de SEM.

LCMS: m/z 360,0 $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa B: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

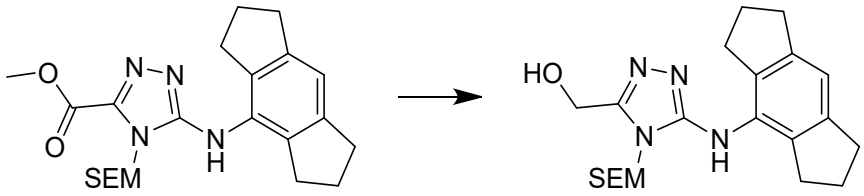


A una solución de 5-bromo-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,49 mmol, 1 eq) y 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina (258 mg, 1,49 mmol, 1 eq) en dioxano (30 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (969 mg, 2,97 mmol, 2 eq), XantPhos (129 mg, 223,04 µmol, 0,15 eq) y $Pd(dba)_2$ (128 mg, 223,04 µmol, 0,15 eq) en atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las fases orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 20:1) para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 94,15 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 2,86 (t, 4H), 2,71 (t, 4H), 2,01-1,98 (m, 4H), 0,89 (t, 2H), 0,00 (s, 9H). Se obtuvo un único regioisómero no identificado; no se determinó la ubicación del grupo protector de SEM.

LCMS: m/z 429,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa C: (5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol



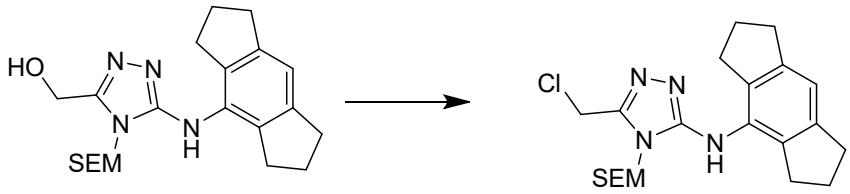
A una solución de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (620 mg, 1,45 mmol, 1 eq) en THF (40 mL) se le agregó $LiAlH_4$ (110 mg, 2,89 mmol, 2 eq) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (0,3 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 4:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título (0,38 g, 65,58 % de rendimiento) como un sólido

amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,89 (t, 4H), 2,78 (t, 4H), 2,10-2,04 (m, 4H), 0,93 (t, 2H), 0,01 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable. Se obtuvo un único regioisómero no identificado; no se determinó la ubicación del grupo protector de SEM.

LCMS: m/z 401,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa D: 5-(clorometil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

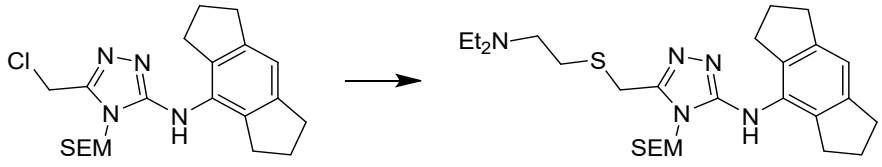


A una solución de (5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol (0,35 g, 873,71 µmol, 1 eq) en CCl_4 (30 mL) se le agregó PPh_3 (275 mg, 1,05 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 15:1 a 12:1) para proporcionar el compuesto del título (0,19 g, 51,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,89 (t, 4H), 2,78 (t, 4H), 2,10-2,04 (m, 4H), 0,94 (t, 2H), 0,01 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable. Se obtuvo un único regioisómero no identificado; no se determinó la ubicación del grupo protector de SEM.

LCMS: m/z 419,3 $(M+1)^+$ (ES^+).

Etapa E: 5-(((2-(dietilamino)etil)tio)metil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



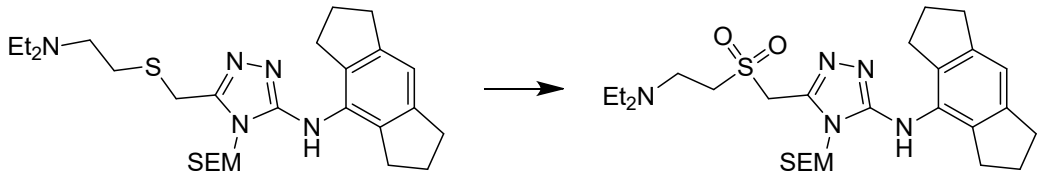
A una solución de 5-(clorometil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (180 mg, 429,56 µmol, 1 eq) y 2-(dietilamino)etanotiol (74 mg, 558,43 µmol, 1,3 eq) en EtOH (5 mL) se le agregó KOH (48 mg, 859,12 µmol, 2 eq). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 0,5 horas. La

mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep (SiO_2, diclorometano: metanol, 5:1) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 54,16 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,93 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (t, 2H), 2,89 (t, 4H), 2,81-2,74 (m, 8H), 2,71-2,51 (m, 4H), 2,10-2,04 (m, 4H), 1,12-1,00 (m, 6H), 0,93 (t, 2H), 0,02 (s, 9H). Se obtuvo un único regioisómero no identificado; no se determinó la ubicación del grupo protector de SEM.

LCMS: m/z 516,5 $(M+1)^+$ (ES^+).

Etapa F: 5-(((2-(dietilamino)etil)sulfonil)metil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

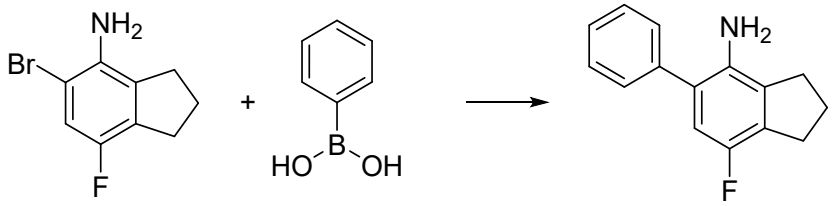


A una solución de 5-(((2-(dietilamino)etil)tio)metil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (0,1 g, 193,86 µmol, 1 eq) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) se le agregó oxona (238 mg, 387,73 µmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (6 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 mL). Las fases orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (6 mL), y luego a la solución que antecede se le agregó 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (98 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Luego, la solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante TLC prep (SiO_2, diclorometano: metanol, 5:1) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 80,04 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,41-3,30 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,89 (t, 4H), 2,78 (t, 4H), 2,60-2,54 (m, 4H), 2,10-2,02 (m, 4H), 1,04 (t, 6H), 0,93 (t, 2H), 0,00 (s, 9H). Se obtuvo un único regioisómero no identificado; no se determinó la ubicación del grupo protector de SEM.

LCMS: m/z 548,5 $(M+1)^+$ (ES^+).

Intermedio C1: 7-fluoro-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

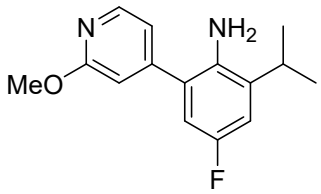


Se disolvió 5-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R7, Etapa E**) (0,75 g, 3,26 mmol) en dioxano (7 mL). Una solución de carbonato de potasio (1,352 g, 9,78 mmol) en agua (2 mL) se agregó junto con ácido fenilborónico (0,417 g, 3,42 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 15 minutos y luego $Pd(dppf)Cl_2$. Se agregó DCM (133 mg, 0,163 mmol). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 20 horas. Después de enfriarse a TA, la reacción se dividió entre DCM (30 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se secó (separador de fases) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,627 g, 84 % de rendimiento) como un aceite marrón.

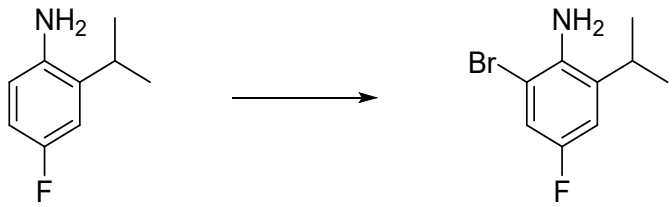
LCMS m/z 228,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,46 - 7,42 (m, 4H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,20 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H). No se observó NH_2.

Intermedio C2: 4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)anilina



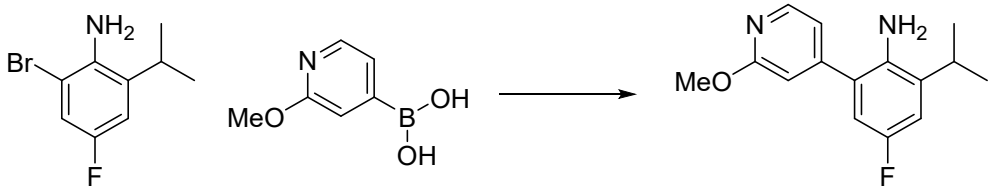
Etapa A: 2-bromo-4-fluoro-6-iso-propilanilina



Se agregó N-bromosuccinimida (5,64 g, 31,7 mmol) por partes a 4-fluoro-2-isopropilanilina (4,62 g, 30,2 mmol) en DCM (72 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se dejó calentar hasta TA durante 21 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 2 x 50 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo marrón. Luego, el producto bruto se filtró a través de un tapón de sílice (50 g) y se lavó con DCM al 50 % en isohexano (500 mL). El filtrado rojo se concentró hasta secarse y el producto bruto se purificó mediante

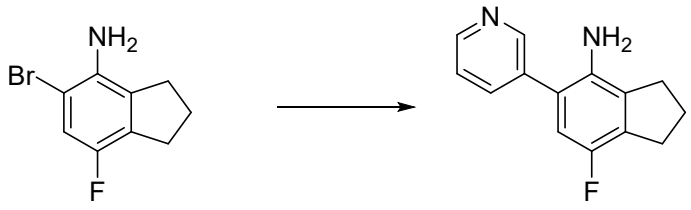
cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g, 0-10 % de DCM/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (4,99 g, 70 % de rendimiento) como un aceite rojo.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,07 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,93 (sept, 1H) y 1,25 (d, 6H).
LCMS; m/z 232,2/234,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa B: 4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)anilina



Se agregó ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (144 mg, 0,938 mmol) a una mezcla agitada desgasificada con N_2 de 2-bromo-4-fluoro-6-isopropilanilina (200 mg, 0,853 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (31,2 mg, 0,043 mmol) y carbonato de potasio (354 mg, 2,56 mmol) en 10:1 de 1,4-dioxano:agua (6,6 mL). Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C en atmósfera de N_2 durante 22,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y se vertió sobre EtOAc (10 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-50 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (174 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido marrón claro.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,25 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,92 (sept, 1H) y 1,28 (d, 6H). NH_2 intercambiable observado como señal amplia desde 4,5-0,5 ppm.
LCMS m/z 261,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio C3: 7-fluoro-5-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



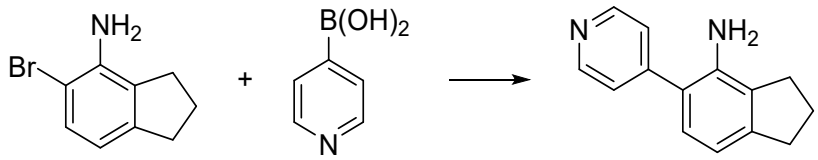
Se disolvió 5-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-amina (**Intermedio R7, Etapa E**) (0,45 g, 1,956 mmol) en dioxano (5 mL). Se agregó una solución de K_2CO_3 (0,8 g, 5,79 mmol) en agua (1 mL) junto con ácido piridin-3-ilborónico (0,27 g, 2,197 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 15 minutos y luego se agregó $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (0,080 g, 0,098 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C (temperatura de baño)

durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y se separó entre DCM (30 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se secó al hacerla pasar a través de una frita hidrofóbica y se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,317 g, 68 %) como un sólido cristalino verde.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,24 (p, J = 7,5 Hz, 2H), no se observó NH2.

LCMS; m/z 229,3 $(M+H)^+$ (ES^+)**.**

Intermedio C4: 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

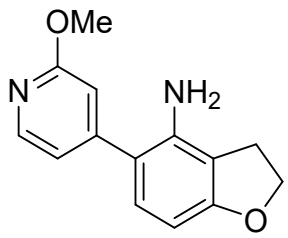


Una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) (500 mg, 2,36 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (348 mg, 2,83 mmol), K_2CO_3 (1,075 g, 7,78 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (385 mg, 0,472 mmol) en 1,4-dioxano (18 mL) y agua (3,6 mL) se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. La reacción se agitó a 85 °C durante 4 horas, se enfrió hasta TA y se filtró a través de celite, lavando con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 77 %) como un sólido marrón oscuro.

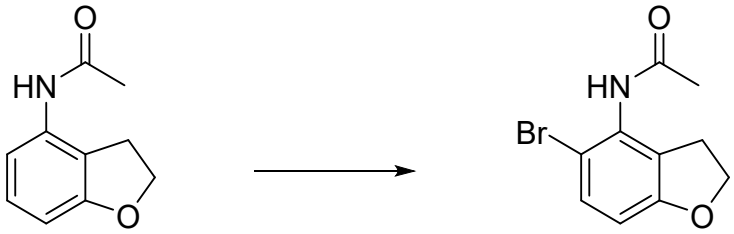
LCMS m/z 211,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,62 - 8,56 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,03 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

Intermedio C5: 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina



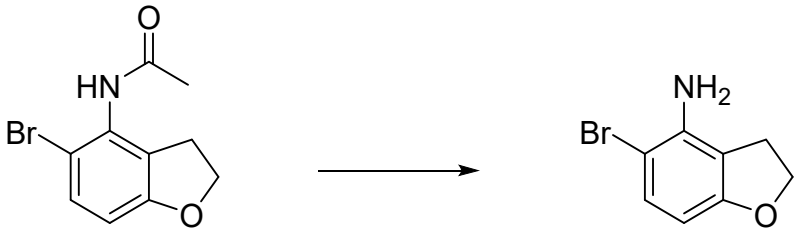
Etapa A: *N*-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)acetamida



N-(2,3-dihidrobenzofuran-4-il)acetamida (13,1 g, 73,9 mmol), hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (7,73 g, 40,7 mmol) y diacetoxipaladio (0,830 g, 3,70 mmol) se suspendieron en tolueno (250 mL) y se agitaron durante 20 minutos en atmósfera de aire. Se agregó NBS (14,47 g, 81 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos: La mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con $NaHCO_3$ (100 mL) y $Na_2S_2O_3$ (10 % en peso, 100 mL). Las fases acuosas se extrajeron adicionalmente con DCM (150 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (22,27 g) que se utilizó en bruto en la siguiente etapa.

LCMS; m/z 255,9, 257,9 $(M+H)^+$ (ES^+).

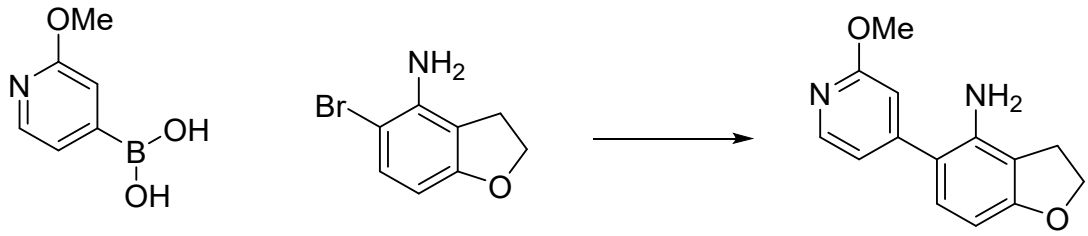
Etapa B: 5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina



Una solución de *N*-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)acetamida (22,27 g, 73,9 mmol) en MeOH (400 mL) y H_2SO_4 concentrado (40 mL) se agitó a reflujo durante 18 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se absorbió en DCM (300 mL) y se basificó con NaOH 1 M (100 mL). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 220 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (9,17 g, 57 %) como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,16 (dt, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,99 (br. s, 2H), 3,05 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H).

Etapa C: 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina

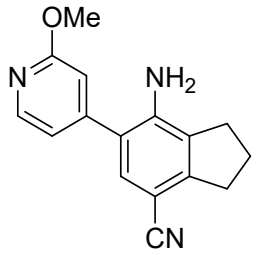


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa F**) a partir de 5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina y ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico para proporcionar el compuesto del título (2,25 g, 79 %) como un sólido blancuzco.

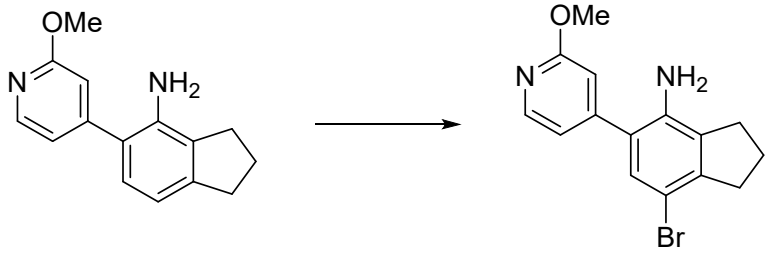
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,54 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,01 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H).

LCMS; m/z 243,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio C6: 7-amino-6-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-carbonitrilo



Etapa A: 7-bromo-5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

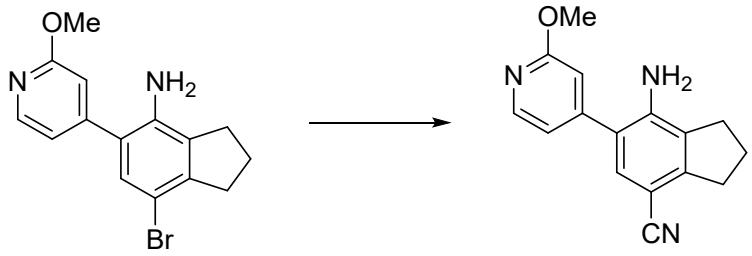


Se agregó NBS (389 mg, 2,185 mmol) a una mezcla de 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4**) (500 mg, 2,081 mmol) en $CHCl_3$ (5 mL) a 0 ºC. La reacción se agitó a TA durante 16 horas, se lavó con solución de $Na_2S_2O_3$ al 10 % (20 mL), salmuera (10 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, 0-30 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 57 %) como un sólido tostado.

LCMS; m/z 318,9/320,9 (M+H)+ (ES+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,80 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,83 (app q, J = 7,1 Hz, 4H), 2,06 (p, J = 7,6 Hz, 2H).

Etapa B: 7-amino-6-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-carbonitrilo

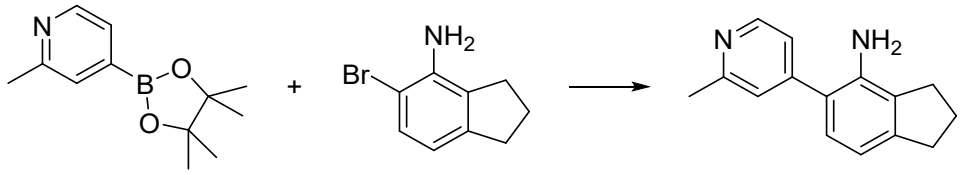


Una solución de 7-bromo-5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (1,75 g, 5,48 mmol) y cianocobre (0,737 g, 8,22 mmol) en DMF (14 mL) se desgasificó con N_2. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,634 g, 0,548 mmol) y la reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. Después de enfriarse, la reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (2 x 10 mL) y $NaHCO_3$ saturado (2 x 150 mL). Las capas orgánicas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-50 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (365 mg, 24 %) como un sólido cristalino marrón.

LCMS m/z 266,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 264,8 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 4H), 2,06 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

Intermedio C7: 5-(2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

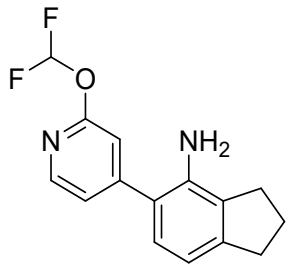


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C4**) a partir de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina para proporcionar el compuesto del título (153 mg, 46 %).

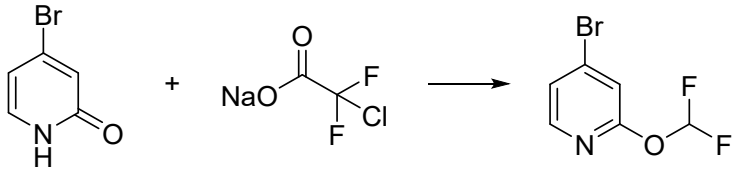
LCMS m/z 225,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,42 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 7,7, 3,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 7,9, 3,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 2H).

Intermedio C8: 5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



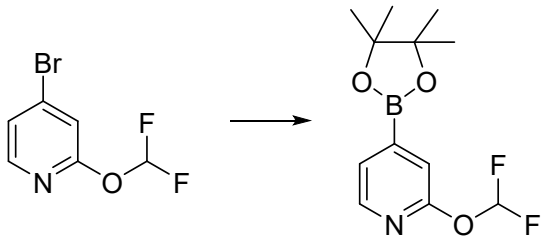
Etapa A: 4-bromo-2-(difluorometoxi)piridina



A una solución de 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (12,38 g, 81 mmol) en MeCN (400 mL) se le agregó 4-bromopiridin-2(1*H*)-ona (10,09 g, 58 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 20 horas. La mezcla se filtró y el sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g, 0-10% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (6,75 g, 51 %) como un líquido incoloro transparente.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86-7,52 (m, 2H), 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Etapa B: 2-(difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

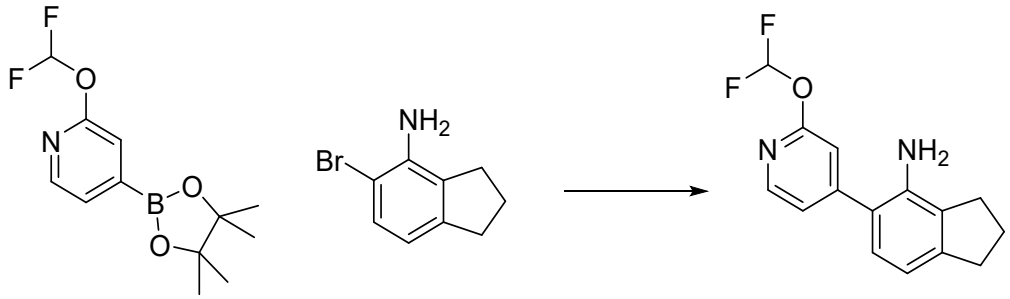


Una solución de 4-bromo-2-(difluorometoxi)piridina (1,25 g, 5,56 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se agregó a $Pd(dppf)Cl_2$ (406 mg, 0,56 mmol), B_2Pin_2 (1,55 g, 6,10 mmol) y KOAc (1,2 g, 12,2 mmol) en N_2 y la reacción se sometió a reflujo durante 22 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (2,57 g), que se utilizó sin purificación adicional.

LCMS m/z 271,8 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 1,29 (s, 12H).

Etapa C: 5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

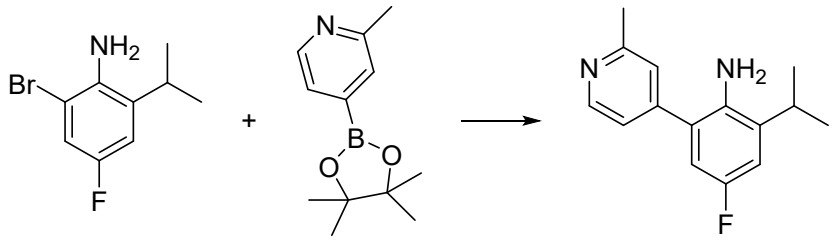


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C4**) a partir de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) y 2-(difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina para proporcionar el compuesto del título (0,227 g, 83 %) como un sólido cristalino incoloro.

LCMS m/z 277,1 $(M+H)^+$ (ES^+); 275,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,03 (p, J = 7,6 Hz, 2H).

Intermedio C9: 4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metilpiridin-4-il)anilina

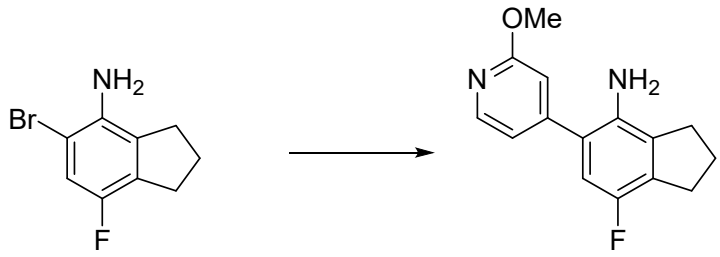


Preparado de acuerdo con el método general de 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C4**) a partir de 2-bromo-4-fluoro-6-isopropilanilina (**Intermedio C2, Etapa A**) y ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 62 %) como un sólido marrón claro.

LCMS m/z 245,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,57 (dd, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 6,93 (dd, 1 H), 6,70 (dd, 1 H), 3,62 (br s, 2 H), 2,92 (sept, 1 H), 2,64 (s, 3 H) y 1,29 (d, 6 H).

Intermedio C10: 7-fluoro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

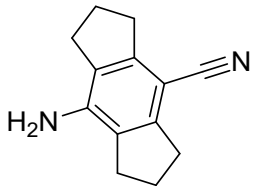


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C4**) a partir de 5-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R7, Etapa E**) y ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico para proporcionar el compuesto del título (0,185 g, 49 %) como un aceite marrón pálido que se cristalizó con reposo.

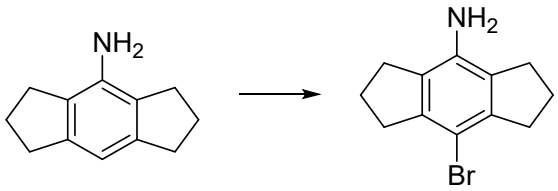
LCMS m/z 259,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,23 (p, J = 7,5 Hz, 2H), no se observaron dos protones intercambiables.

Intermedio C11: 8-amino-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-carbonitrilo



Etapa A: 8-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina

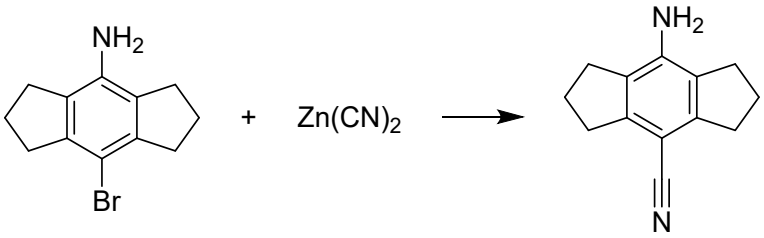


A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina (0,5 g, 2,89 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se le agregó NBS (0,514 g, 2,89 mmol). La solución se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $Na_2S_2O_3$ (25 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-10 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (579 mg, 79 %) como un sólido marrón.

LCMS; m/z 252/254 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,71 (s, 2H), 2,80 - 2,63 (m, 8H), 2,08 - 1,91 (m, 4H).

Etapa B: 8-amino-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-carbonitrilo

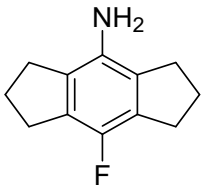


Una solución de 8-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina (579 mg, 2,296 mmol) y dicianozinc (283 mg, 2,411 mmol) en DMA (10 mL) se desgasificó durante 10 minutos con N_2, luego se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (265 mg, 0,230 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y luego se filtró a través de Celite eluyendo con EtOAc (30 mL). El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Luego, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-40 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (96 mg, 20 %) como un sólido incoloro.

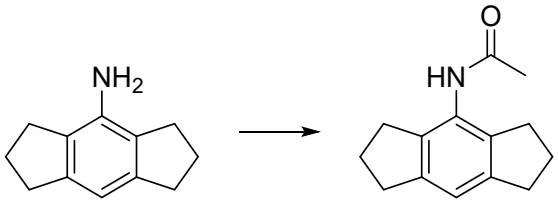
LCMS m/z 199,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,68 (s, 2H), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,15 - 1,96 (m, 4H).

Intermedio C12: 8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina



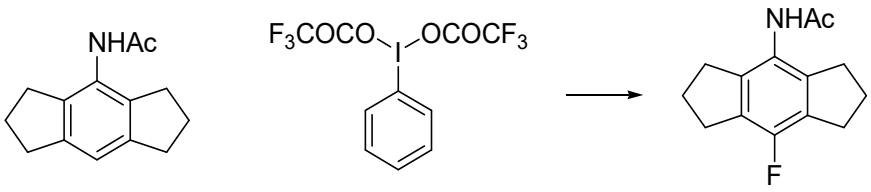
Etapa A: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)acetamida



Se agregó anhídrido acético (6,00 mL, 63,5 mmol) por goteo a una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina (10 g, 57,7 mmol) y Et_3N (9,65 mL, 69,3 mmol) en DCM (140 mL) a 0 °C. La solución se agito a TA durante la noche. Se agregó agua (100 mL) y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (9,63 g, 77 %) como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,31 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Etapa B: *N*-(8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)acetamida

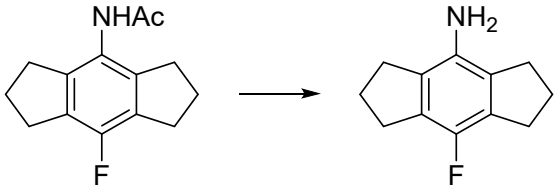


Una solución de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)acetamida (4,0 g, 18,6 mmol) y HF-piridina (20 mL, 222 mmol) en DCM (13 mL) se enfrió en un baño de hielo. Una solución de $PhI(OCOCF_3)_2$ (12 g, 27,9 mmol) en DCM (13 mL) se agregó por goteo y la reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivo con hidróxido de calcio acuoso saturado y las fases se separaron. Los orgánicos se hicieron pasar a través de una frita hidrofóbica y el solvente se retiró al vacío. El producto bruto se dividió en 2 lotes y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g y 220 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (747 mg, 16 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,32 (br s, 1H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,03 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 1,99 (3H, s).

^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -125,83.

Etapa C: 8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina

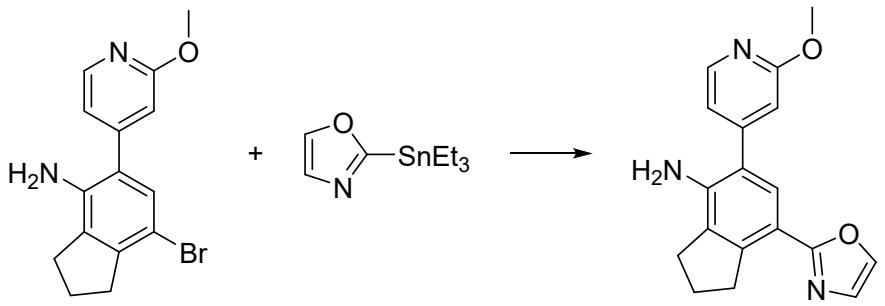


Una solución de *N*-(8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)acetamida (0,747 g, 3,20 mmol) en EtOH (14 mL) y HCl concentrado (14 mL) se calentó hasta reflujo. La solución se enfrió hasta TA y se agregó NaOH 2 N (20 mL). El producto se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos se hicieron pasar a través de una frita hidrofóbica y el solvente se retiró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-50 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,216 g, 35 %) como un sólido marrón pálido.

LCMS; m/z 192,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,41 (br s, 2H), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,02 (p, J = 7,5 Hz, 4H).

Intermedio C13: 5-(2-metoxipiridin-4-il)-7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

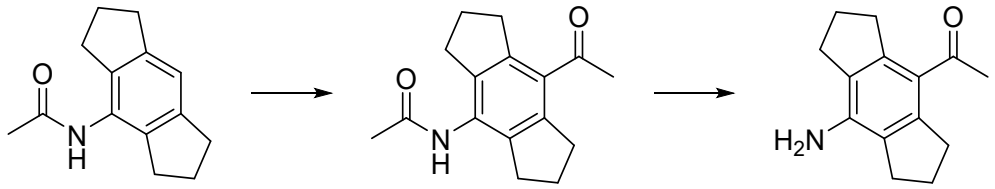


Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (217 mg, 0,188 mmol) a una solución desgasificada de 7-bromo-5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C6, Etapa A**) (600 mg, 1,88 mmol) y 2-(tributilestanil)oxazol (1,35 g, 3,76 mmol) en dioxano (10 mL) . La reacción se calentó hasta 85 °C durante 20 horas y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en isohexano (150 mL), se extrajo con MeCN (2 x 100 mL), se filtró a través de un tapón de sílice y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (502 mg, 83 %) como un sólido tostado.

LCMS m/z 308,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,23 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 5,2, 0,5 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,08 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

Intermedio C14: 1-(8-amino-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)etanona



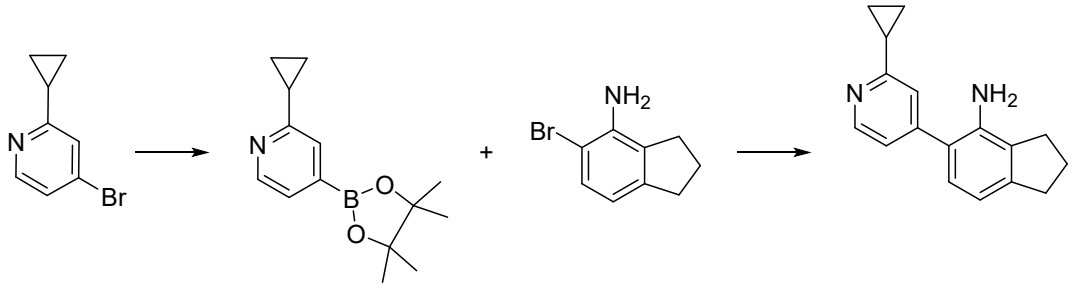
Se agregó cloruro de acetilo (1,998 mL, 28,1 mmol) por goteo a *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)acetamida (**Intermedio C12, Etapa A**) (2,42 g, 11,24 mmol) en DCM (25 mL) a 0 °C. Luego se agregó $AlCl_3$ (3,75 g, 28,1 mmol) por partes durante 10 minutos y la reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y luego a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se dejó agitar durante 1 hora. Se agregó HCl (100 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (300 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. El bruto se agitó en HCl concentrado (20 mL) y agua (20 mL) a 120 °C durante 16 horas. Después de enfriarse, la reacción se diluyó con agua (40 mL) y se vertió en una solución agitada de NaOH 2M (60 mL). Luego se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta obtener un pH neutro. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (2 x

150 mL). Los orgánicos se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 58 %) como un sólido.

LCMS m/z 216,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,33 (br s, 2H), 3,01 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,98 (p, J = 7,5 Hz, 4H).

Intermedio C15: 5-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



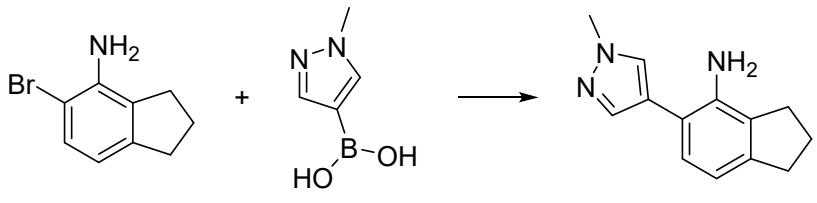
A una solución de 4-bromo-2-ciclopropilpiridina (1,0 g, 5,05 mmol) en dioxano (25 mL) se le agregó B_2Pin_2 (1,41 g, 5,55 mmol) y KOAc (1,982 g, 20,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se desgasificó con N_2. Se agregó $PdCl_2$(dppf).DCM (0,206 g, 0,252 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, se agregó una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) (1,071 g, 5,05 mmol) en dioxano (5 mL), seguida por una solución de K_2CO_3 (2,79 g, 20,20 mmol) en agua (2 mL). La reacción se calentó hasta 90 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, la reacción se dividió entre EtOAc (50 mL) y salmuera (20 mL). Las fases se separaron, los orgánicos se secaron y el solvente se retiró al vacío.

El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-80 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,19 g, 89 %).

LCMS m/z 251,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,40 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,64 (br s, 2H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,12 (tt, J = 7,3, 5,5 Hz, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 2H), 0,97 - 0,92 (m, 4H).

Intermedio C16: 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

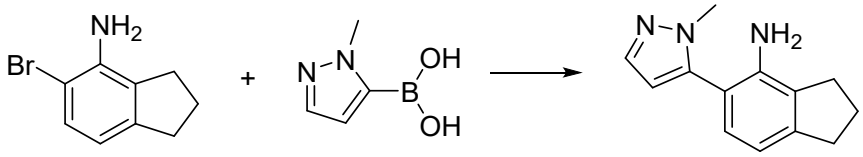


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C4**) a partir de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) y ácido (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)borónico para proporcionar el compuesto del título (188 mg, 23 %) como un aceite marrón.

LCMS m/z 214,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,80 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 2H).

Intermedio C17: 5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

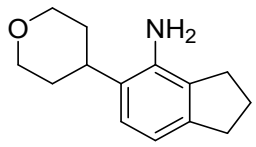


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C4**) a partir de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) y ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 3 %) como un aceite marrón.

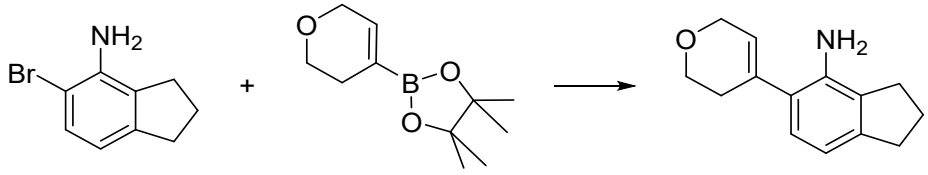
LCMS m/z 214,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H).

Intermedio C18: 5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



Etapa A: 5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

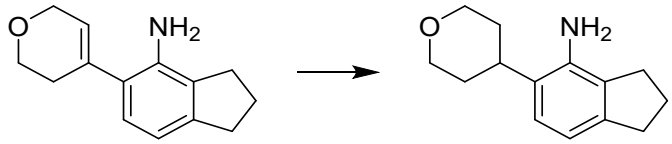


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C4**) a partir de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) y 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para proporcionar el compuesto del título (373 mg, 45 %) como un aceite marrón.

LCMS m/z 216,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,72 - 5,64 (m, 1H), 4,18 (q, J = 2,7 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,28 - 2,23 (m, 2H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

Etapa B: 5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

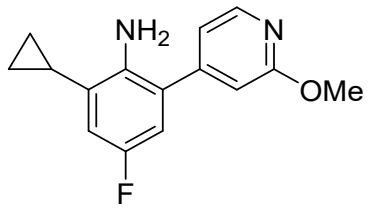


Una mezcla de 5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (373 mg, 1,73 mmol) y Pd/C al 10 % (20 g) en EtOAc (10 mL) se hidrogenó a 4 bar durante 4 horas. La mezcla se filtró y los volátiles se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (303 mg, 80 %) como un aceite.

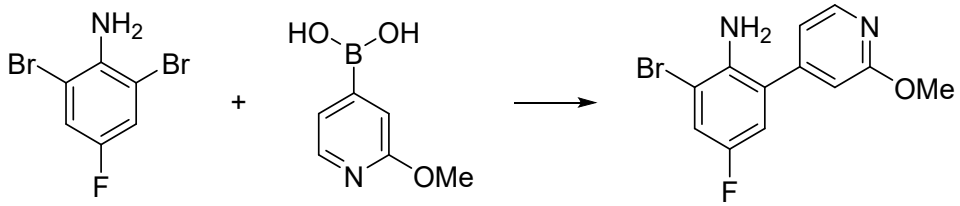
LCMS m/z 218,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,95 - 3,89 (m, 2H), 3,49 (td, J = 11,6, 2,0 Hz, 2H), 2,85 (tt, J = 11,8, 3,7 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,66 - 1,61 (m, 2H), 1,59 - 1,49 (m, 2H).

Intermedio C19: 2-ciclopropil-4-fluoro-6-(2-metoxipiridin-4-il)anilina



Etapa A: 2-bromo-4-fluoro-6-(2-metoxipiridin-4-il)anilina



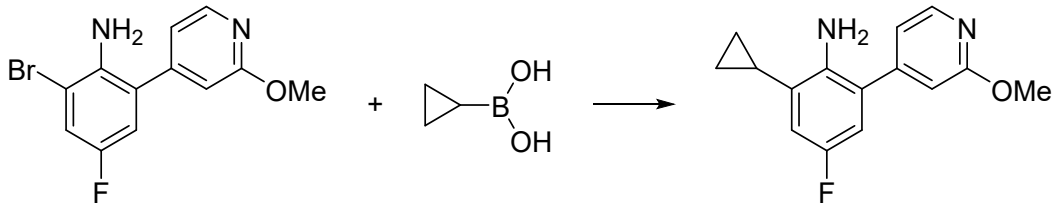
Se suspendió 2,6-dibromo-4-fluoroanilina (10 g, 37,2 mmol) y ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (5,7 g, 37,3 mmol) en una mezcla de tolueno (350 mL) y EtOH (100 mL). Se agregó una solución de Na_2CO_3 (24 g, 226 mmol) en agua (100 mL) y la mezcla se desgasificó a 50 °C con N_2. Se agregó $Pd(Ph_3P)_4$ (2,1 g, 1,817 mmol) en una sola parte y la

mezcla se calentó hasta 90 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con agua (200 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 100 mL). Las capas orgánicas ($MgSO_4$) se secaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 220 g, 0-100 % de EtOAc/DCM) para proporcionar el compuesto del título (5,04 g, 45 %) como un sólido marrón pálido.

LCMS m/z 297,1/299,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,29 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 2,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,11 (br s, 2H), 4,03 (s, 3H).

Etapa B: 2-bromo-4-fluoro-6-(2-metoxipiridin-4-il)anilina

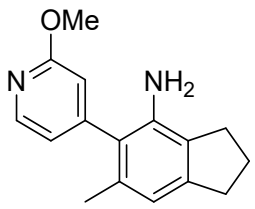


2-bromo-4-fluoro-6-(2-metoxipiridin-4-il)anilina (0,5 g, 1,683 mmol), fosfato de potasio (1,0 g, 4,71 mmol), ácido ciclopropilborónico (250 mg, 2,91 mmol) y triciclohexilfosfina (60 mg, 0,214 mmol) se suspendieron en una mezcla de tolueno (10 mL) y agua (2 mL). La mezcla se desgasificó durante 15 minutos antes de agregar $Pd(OAc)_2$ (25 mg, 0,111 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta TA y se dividió entre DCM (25 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-50 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (201 mg, 44 %) como un aceite marrón espeso que se cristalizó tras reposo.

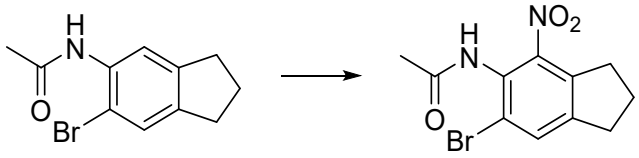
LCMS m/z 259,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,23 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), 0,62 - 0,55 (m, 2H).

Intermedio C20: 5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



Etapa A: *N*-(6-bromo-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida

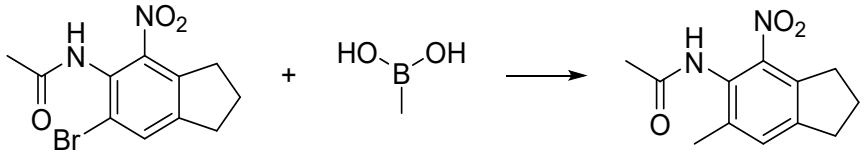


Se agregó ácido nítrico (70 % en peso, 9 mL, 141 mmol) a una solución de *N*-(6-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (12,2 g, 48,0 mmol) en AcOH (120 mL). La reacción se agitó a TA durante 18 horas, luego se calentó hasta 50 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, se agregó una parte adicional de ácido nítrico (50 mL) y la reacción se agitó a TA durante 24 horas y se vertió sobre agua helada (500 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua (200 mL) y se disolvió en DCM (300 mL). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc, se filtró, se lavó con isohexano y se secó para proporcionar el compuesto del título (6,75 g, 45 %) como un sólido.

LCMS m/z 299/301 $(M+H)^+$ (ES^+); 297/299 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,67 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,11 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,01 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21-2,14 (m, 2H).

Etapa B: *N*-(6-metil-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida

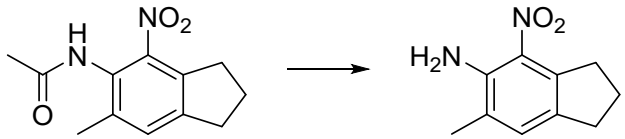


Una mezcla de *N*-(6-bromo-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (1,0 g, 3,34 mmol), ácido metilborónico (0,26 g, 4,35 mmol), K_2CO_3 (1,386 g, 10,03 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,386 g, 0,334 mmol), agua (3 mL) y dioxano (30 mL) se desgasificó con N_2 y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (186 mg, 24 %) como un sólido incoloro.

LCMS m/z 235,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H).

Etapa C: 6-metil-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-amina

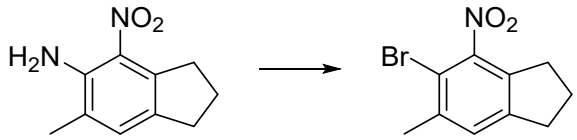


Se agitó *N*-(6-metil-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (570 mg, 2,433 mmol) en HCl concentrado (10 mL) y agua (10 mL) a 120 °C durante 16 horas. Después de enfriarse, la reacción se diluyó con agua (40 mL) y se vertió en una solución agitada de NaOH 2 M (60 mL). Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta obtener un pH neutro. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El bruto se disolvió en EtOH (10 mL) y se agregó HCl concentrado (10 mL), y se agitó a 120 °C durante 16 horas. Los volátiles se evaporaron al vacío. El sólido se dividió entre DCM (50 mL) y NaOH 2 M (20 mL). Los orgánicos se separaron y las capas acuosas se extrajeron con DCM (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (336 mg, 68 %) como un sólido anaranjado.

LCMS m/z 193,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,21 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 3,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

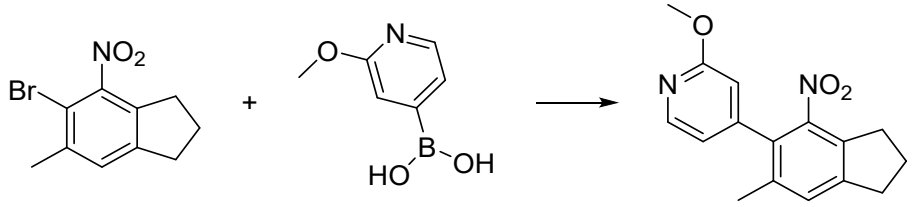
Etapa D: 5-bromo-6-metil-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indeno



Una solución de 6-metil-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-amina (336 mg, 1,748 mmol) y nitrito de isopentilo (0,26 mL, 1,94 mmol) en MeCN (35 mL) se calentó a 55 °C, tras lo cual se agregó $CuBr_2$ (312 mg, 1,398 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante 30 minutos y 30 minutos a 70 °C. Después de enfriarse hasta TA, se agregó HCl 1 M (33 mL) y el producto se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los orgánicos se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc/isohexanos 0-50 %) para proporcionar el compuesto del título (218 mg, 46 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,50 (s, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,09 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

Etapa E: 2-metoxi-4-(6-metil-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)piridina

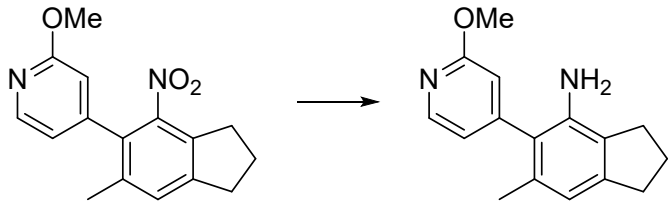


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C4**) a partir de 5-bromo-6-metil-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indeno y ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico para proporcionar el compuesto del título (186 mg, 63 %).

LCMS m/z 285,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,03 - 2,92 (m, 4H), 2,18 - 2,03 (m, 5H).

Etapa F: 5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

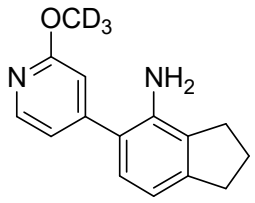


Una mezcla de 2-metoxi-4-(6-metil-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)piridina (186 mg, 0,536 mmol) y Pd-C al 5% (tipo 87L, 58,5 % de humedad, 55 mg, 10,72 µmol) en EtOH (2 mL) de hidrogenó a 1 bar durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 77 %).

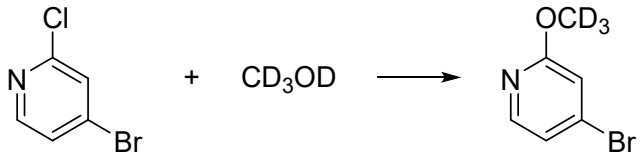
LCMS m/z 255,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,99 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,88 (s, 3H).

Intermedio C21: 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



Etapa A: 4-bromo-2-(metoxi-d_3)piridina

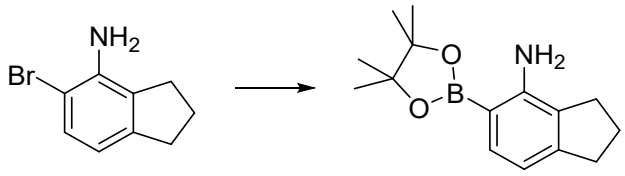


Se agregó lentamente una solución de metanol-d_4 (520 mg, 14,42 mmol) en THF (5 mL) a una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 0,577 g, 14,42 mmol) en THF (15 mL) y se agitó durante 10 minutos a TA. La reacción se enfrió hasta 5 °C y se agregó una solución de 4-bromo-2-cloropiridina (1 mL, 9,01 mmol) en THF (5 mL) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 6 días, se diluyó con THF (20 mL), se enfrió hasta 5 °C y se inactivó con agua (15 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-10 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 21 %) como un aceite incoloro.

LCMS m/z 191,0/193,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

Etapa B: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

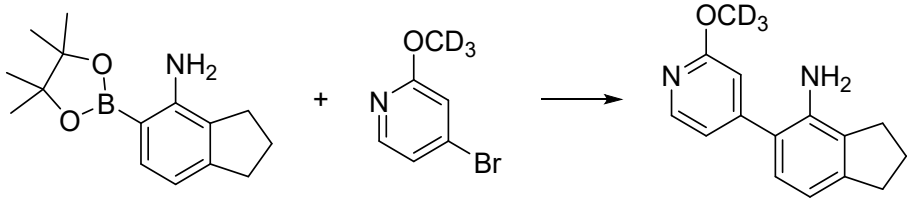


Se agregó $PdCl_2$(dppf).DCM (0,770 g, 0,943 mmol) a una mezcla de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) (2 g, 9,43 mmol), B_2Pin_2 (2,51 g, 9,90 mmol) y KOAc (3,24 g, 33,0 mmol) en 1,4-dioxano (14 mL) bajo N_2. La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los orgánicos se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g, 0-10 % de EtOAc/isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (844 mg, 34 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 260,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,29 (s, 12H).

Etapa C: 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



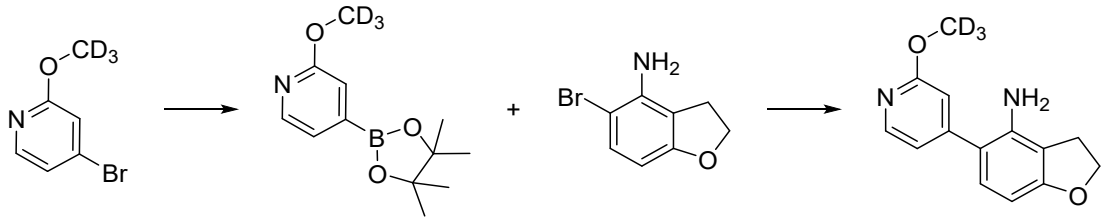
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-

4-amina (**Intermedio C4**) a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina y 4-bromo-2-(metoxi-d_3)piridina para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 54 %) como un sólido blancuzco.

LCMS m/z 244,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,02 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

Intermedio C22: 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina

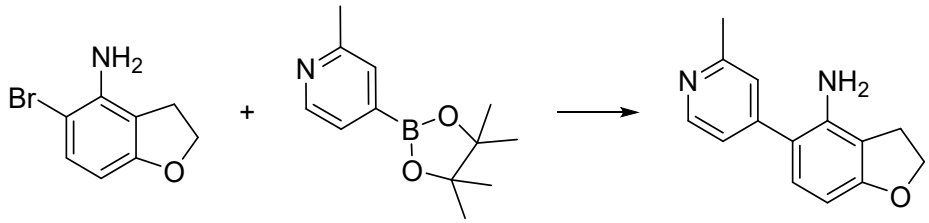


A una solución de 4-bromo-2-(metoxi-d_3)piridina (**Intermedio C21, Etapa A**) (1,076 g, 5,63 mmol) en dioxano (25 mL) se le agregó B_2Pin_2 (1,573 g, 6,20 mmol) seguido por KOAc (2,211 g, 22,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 6 °C y se desgasificó con N_2. Se agregó $PdCl_2$(dppf).DCM (0,23 g, 0,282 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, se agregó 5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C5, Etapa B**) (1,326 g, 6,20 mmol), seguida por una solución de K_2CO_3 (3,11 g, 22,53 mmol) en agua (3 mL) y la reacción se calentó hasta 100 °C durante 1 hora, se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con salmuera (100 mL). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-60 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar un sólido que se sonicó con isohexanos (5 mL). El sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (0,662 g, 47 %) como un sólido ligeramente tostado.

LCMS m/z 246,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,53 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 8,7 Hz, 2H).

Intermedio C23: 5-(2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina

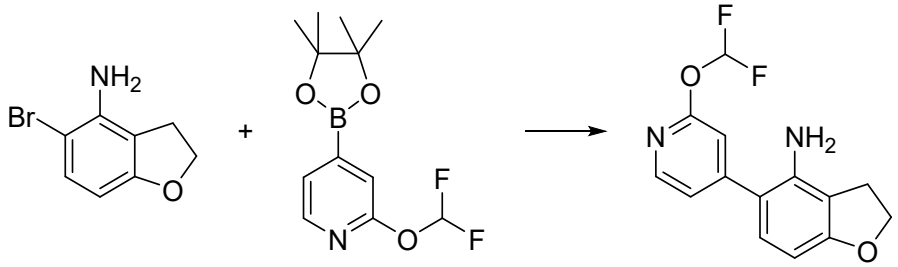


Se agregó una solución de K_2CO_3 (1356 mg, 9,81 mmol) en agua (2 mL) a 5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C5, Etapa B**) (700 mg, 3,27 mmol) en dioxano (8 mL), seguida por 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (716 mg, 3,27 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se agregó $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (134 mg, 0,164 mmol). Luego, la reacción se calentó a 80 °C durante 20 horas, se enfrió hasta TA y se separó entre DCM (30 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (492 mg, 63 %) como un sólido tostado.

LCMS m/z 227,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ,8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,54 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H).

Intermedio C24: 5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina

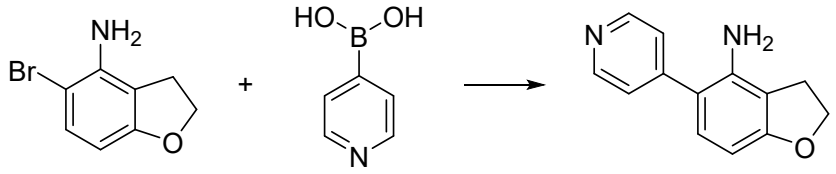


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C23**) a partir de 5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C5, Etapa B**) y 2-(difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (**Intermedio C8, Etapa B**) para proporcionar el compuesto del título (0,76 g, 53 %) como un sólido anaranjado.

LCMS m/z 279,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,25 - 8,19 (m, 1H), 7,73 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,55 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 8,7 Hz, 2H).

Intermedio C25: 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina

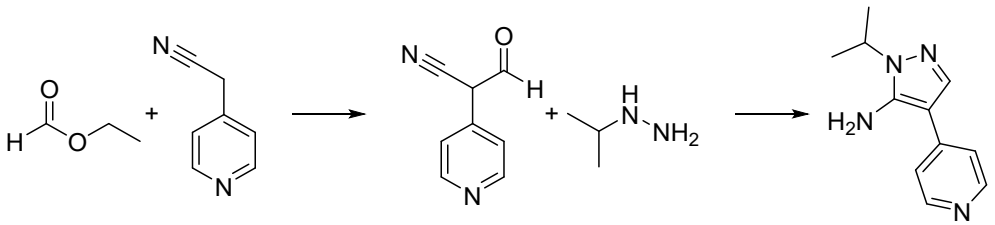


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-benzofuran-4-amina (**Intermedio C23**) a partir de 5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C5, Etapa B**) e hidrato de ácido piridin-4-ilborónico para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 51 %) como un sólido tostado.

LCMS m/z 213,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ,8,55 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,54 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 8,7 Hz, 2H).

Intermedio C26: 1-isopropil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-amina

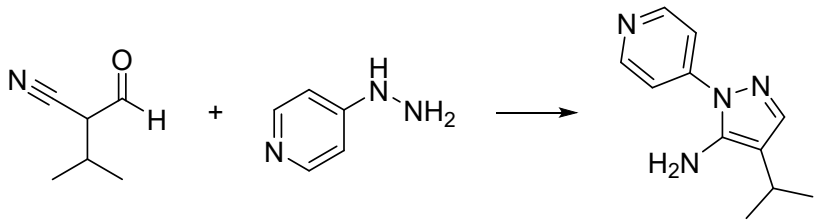


Se agregó clorhidrato de 2-(piridin-4-il)acetonitrilo (1,00 g, 6,47 mmol) a una solución de EtONa (21 % en EtOH, 5,55 mL, 14,88 mmol). Se agregó formiato de etilo (0,624 mL, 7,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El solvente se evaporó al vacío. Se agregó agua (10 mL) y se ajustó el pH a 4 mediante la adición de AcOH. Se agregó EtOH (30 mL), seguido por isopropilhidrazina (959 mg, 12,94 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se evaporó, se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-10 % de (amoníaco/MeOH 0,7 M)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (397 mg, 29 %) como una goma anaranjada.

LCMS m/z 203,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,42 - 8,36 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,55 (sept, J = 6,5 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Intermedio C27: 4-isopropil-1-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-amina

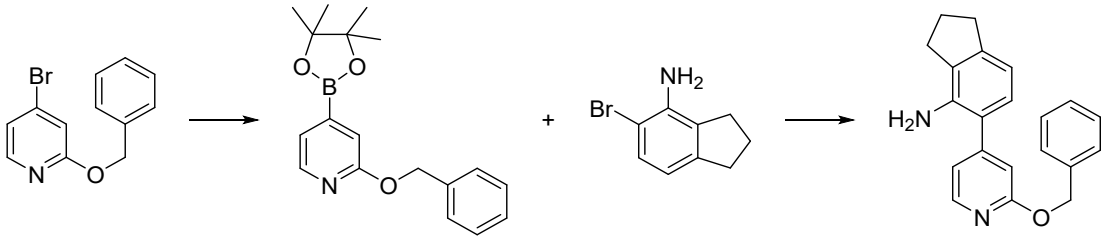


Se agregó 4-hidrazinilpiridina (1,00 g, 9,16 mmol) a una solución de 2-formil-3-metilbutanonitrilo (1,14 g, 10,26 mmol) en EtOH (60 mL) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-10 % de (amoníaco/MeOH 0,7 M)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (586 mg, 22 %) como un sólido anaranjado.

LCMS m/z 203,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,52 (m, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,83 (sept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Intermedio C28: 5-(2-(benciloxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

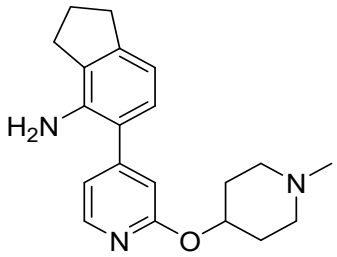


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C22**) a partir de 2-(benciloxi)-4-bromo-piridina y 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina para proporcionar el compuesto del título (415 mg, 77%) como un sólido blanco.

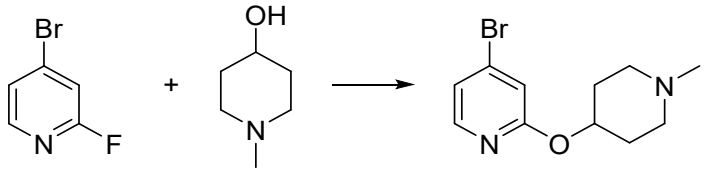
LCMS m/z 317,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 2H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,02 (p, J = 7,4 Hz, 2H).

Intermedio C29: 5-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



Etapa A: 4-bromo-2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina

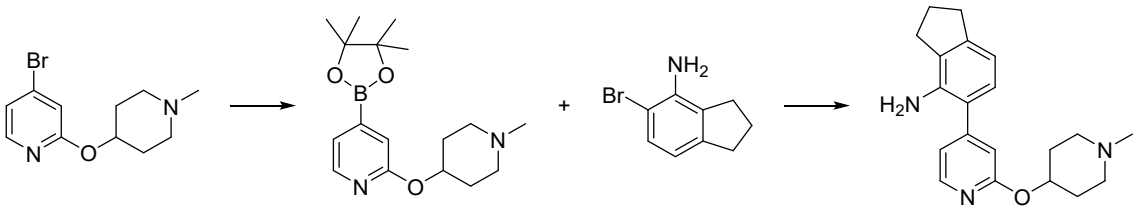


Se agregó NaO^{t}Bu (2 M in THF, 3,72 mL, 7,44 mmol) a 1-metilpiperidin-4-ol (1,168 g, 10,15 mmol) en THF (3 mL) y la reacción se agitó a TA durante 1 hora y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó 4-bromo-2-fluoropiridina (0,695 mL, 6,76 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 3 horas y se separó entre MTBE (50 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL), se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-10 % de (amoníaco/MeOH 0,7 M)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (1,14 g, 60 %) como un aceite amarillo transparente.

LCMS m/z 271,1/273,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,5, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 5H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 2H).

Etapa B: 5-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



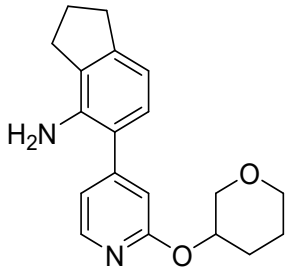
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C22**) a partir de 4-bromo-2-((1-metil-piperidin-4-il)oxi)piridina y 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) para proporcionar el compuesto del título (404 mg, 75 %) como una goma marrón.

LCMS m/z 324,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

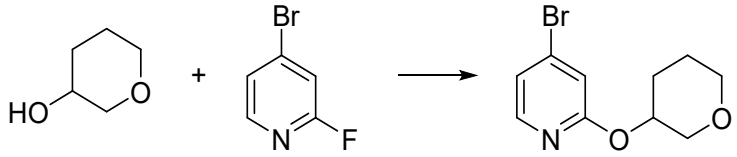
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz,

2H), 2,75-2,60 (m, 4H), 2,24-2,08 (m, 5H), 2,08-1,93 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 2H).

Intermedio C30: 5-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



Etapa A: 4-bromo-2-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxi)piridina

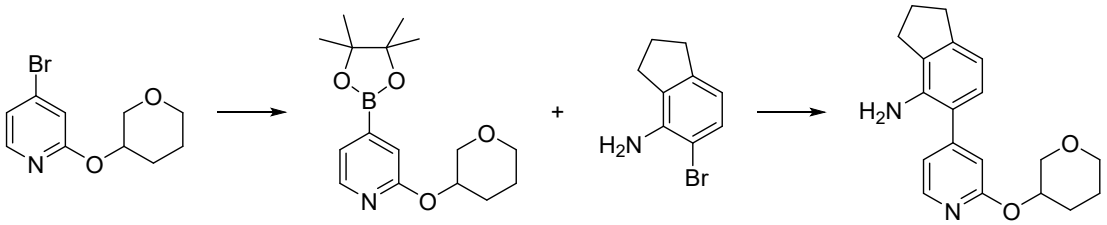


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 4-bromo-2-((1-metilpiperidin-4-il)-oxi)piridina (**Intermedio C29, Etapa A**) a partir de tetrahidro-2*H*-piran-3-ol y 4-bromo-2-fluoropiridina para proporcionar el compuesto del título (466,3 mg, 62 %) como un aceite incoloro transparente.

LCMS m/z 258,0/260,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,5, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 1H).

Etapa B: 5-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



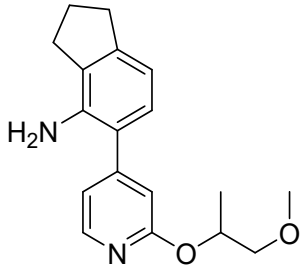
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C22**) a partir de 4-bromo-2-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxi)piridina y 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) para proporcionar el compuesto del título (0,393 g, 79 %) como un aceite amarillo pálido.

LCMS m/z 311,0 $(M+H)^+$ (ES^+); 308,8 $(M-H)^-$ (ES^-).

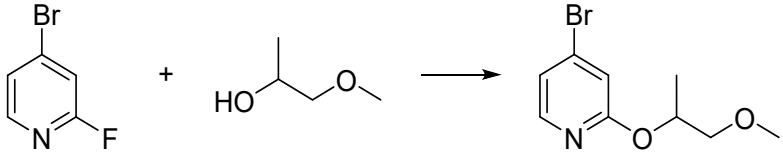
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,16 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 - 6,74 (m, 1H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,08 - 4,98 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,70 (t,

J = 7,3 Hz, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 3H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,61 - 1,51 (m, 1H).

Intermedio C31: 5-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina



Etapa A: 4-bromo-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridina

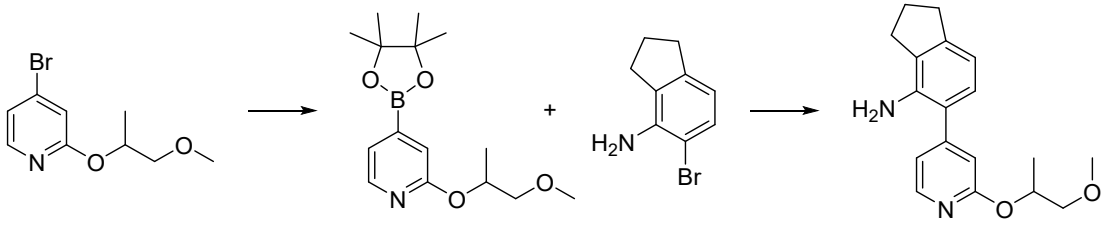


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 4-bromo-2-((1-metilpiperidin-4-il)-oxi)piridina (**Intermedio C29, Etapa A**) a partir de 1-metoxipiran-2-ol y 4-bromo-2-fluoropiridina para proporcionar el compuesto del título (1,26 g, 88 %) como un aceite incoloro transparente.

LCMS m/z 246,0/248,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 8,06 (dd, J = 5,5, 0,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 5,5, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa B: 5-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

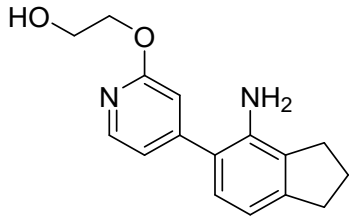


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C22**) a partir de 4-bromo-2-((1-metoxi-propan-2-il)oxi)piridina y 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) para proporcionar el compuesto del título (0,349 g, 76 %) como un aceite amarillo pálido.

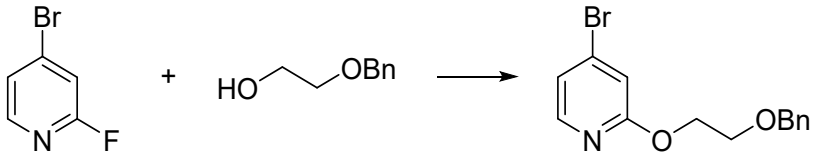
LCMS m/z 299,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,16 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 - 6,71 (m, 1H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,39 - 5,31 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,56 (dd, J = 10,4, 6,1 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 10,3, 4,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,03 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Intermedio C32: 2-((4-(4-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)piridin-2-il)oxi)etanol



Etapa A: 2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-bromopiridina

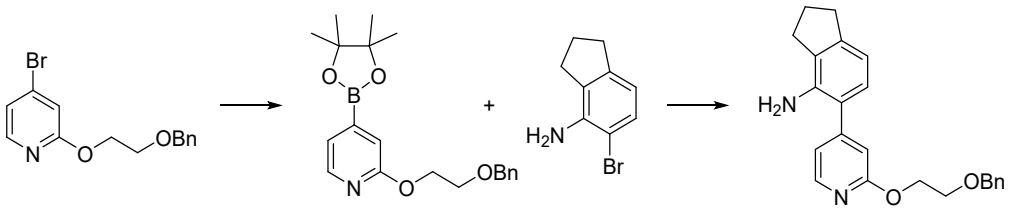


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 4-bromo-2-((1-metilpiperidin-4-il)-oxi)piridina (**Intermedio C29, Etapa A**) a partir de 2-(benciloxi)etanol y 4-bromo-2-fluoropiridina para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 90 %) como un aceite incoloro.

LCMS m/z 307,9/309,9 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,98 (d, J=5,5Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H), 7,06-7,02 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,53-4,51 (m, 2H), 3,85-3,82 (m, 2H).

Etapa B: 5-(2-(2-(benciloxi)etoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina

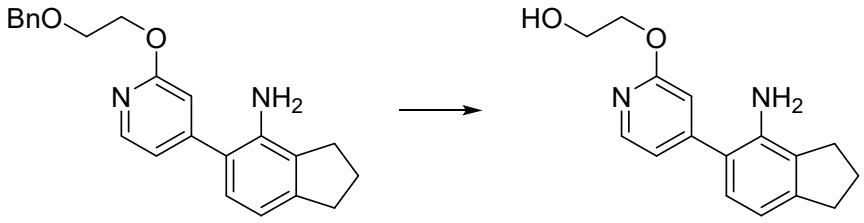


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C22**) a partir de 2-(2-(benciloxi)etoxi)-4-bromopiridina y 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4, Etapa E**) para proporcionar el compuesto del título (1,215 g, 94 %) como un aceite anaranjado transparente.

LCMS m/z 361,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,17 - 8,14 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 4H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,65 (br s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,47 - 4,43 (m, 2H), 3,81 - 3,77 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 2H).

Etapa C: 2-((4-(4-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)piridin-2-il)oxi)etanol

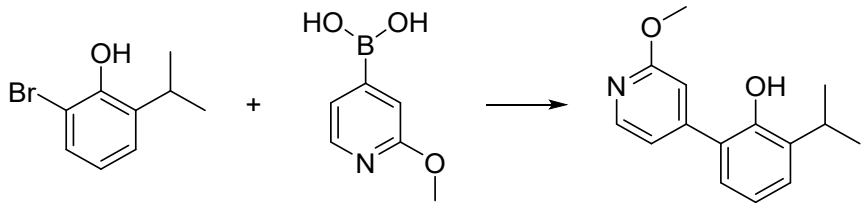


Una mezcla de 5-(2-(2-(benciloxi)etoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (1,2 g, 3,33 mmol) y Pd/C (tipo 87L, 58,5 % de agua, 0,854 g, 0,166 mmol) en EtOH (5 mL) de hidrogenó a 3 bar a TA durante 16 horas. Se agregó $Pd(OH)_2$ (0,8 g, 5,70 mmol) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar a TA durante 4 horas. La reacción se filtró a través de Celite con EtOAc (100 mL) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (556 mg, 54 %).

LCMS m/z 271,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,02 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

Intermedio C33: 2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenol

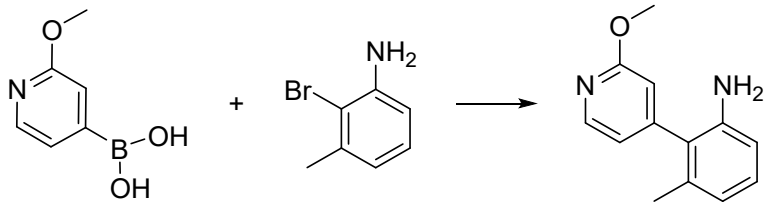


Una solución de 2-bromo-6-isopropilfenol (2,00 g, 9,30 mmol), ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (1,564 g, 10,23 mmol), K_3CO_3 (4,24 g, 30,7 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (1,519 g, 1,860 mmol) en dioxano (26 mL) y agua (5,6 mL) se desgasificó con N_2. La reacción se calentó a 85 °C durante 4 horas, se enfrió hasta TA y se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-10 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,76 g, 66 %) como un sólido amarillo.

LCMS m/z 244,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,94 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Intermedio C34: 2-(2-metoxipiridin-4-il)-3-metilanilina

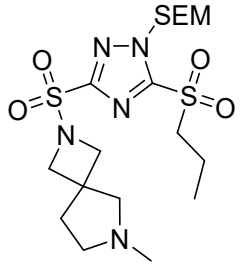


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C4**) a partir de ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico y 2-bromo-3-metilanilina (1 g, 5,37 mmol) para proporcionar el compuesto del título (423 mg, 35 %) como un sólido anaranjado.

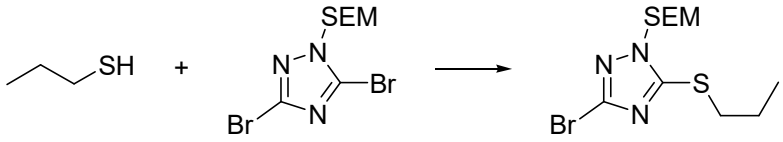
LCMS m/z 215,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,24 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,60 - 6,57 (m, 1H), 6,52 - 6,46 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

Intermedio D1: 6-metil-2-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-2,6-diazaspiro[3.4]octano



Etapa A: 3-bromo-5-(propiltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol

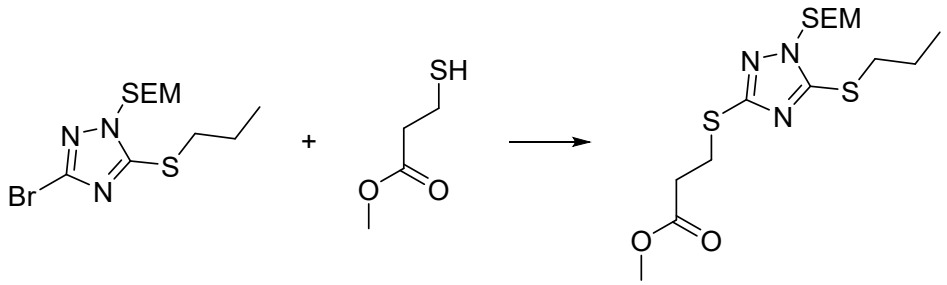


Se disolvió NaH (60 % en aceite mineral, 0,61 g, 16,78 mmol) en DMF (50 mL) a 0 °C y se agregó por goteo propano-1-tiol (1,4 mL, 15,44 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se agregó una solución de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol (5,5 g, 15,40 mmol) en DMF (20 mL) por goteo y la reacción se agitó durante 16 horas a TA, se inactivó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 x 100 mL), se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,55 g, 89 %) como un aceite amarillo claro.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,36 (s, 2H), 3,57 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,68

(sexteto, J = 7,1 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,9 Hz, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa B: 3-((5-(propiltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo

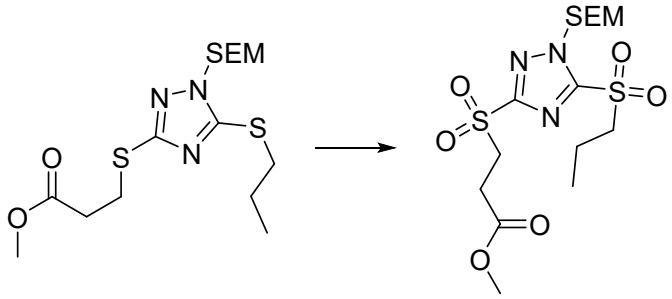


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)-propanoato de metilo (**Intermedio B2, Etapa B**) a partir de 3-bromo-5-(propiltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol y 3-mercaptopropanoato de metilo para proporcionar el compuesto del título (2,35 g, 35 %) como un aceite amarillo.

LCMS m/z 392,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,32 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,0 Hz, 2H). 1,67 (sexteto, J = 7,2 Hz, 2H), 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,05 (s, 9H).

Etapa C: 3-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo

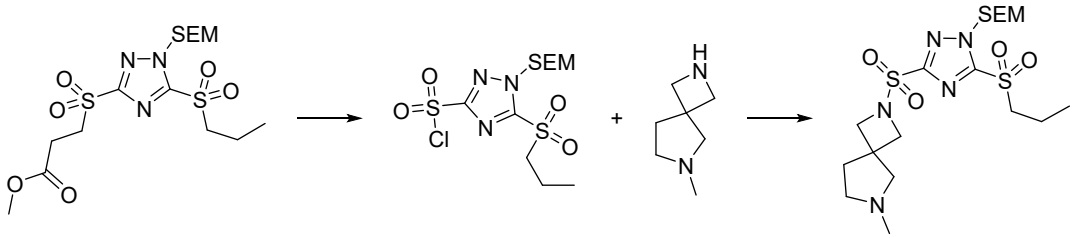


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo (**Intermedio B2, Etapa C**) a partir de 3-((5-(propiltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)propanoato de metilo para proporcionar el compuesto del título (2,72 g, 87 %) como un aceite incoloro.

LCMS 454,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,87 (s, 2H), 3,79 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,82 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,75 (sexteto, J = 7,6 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 8,2 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

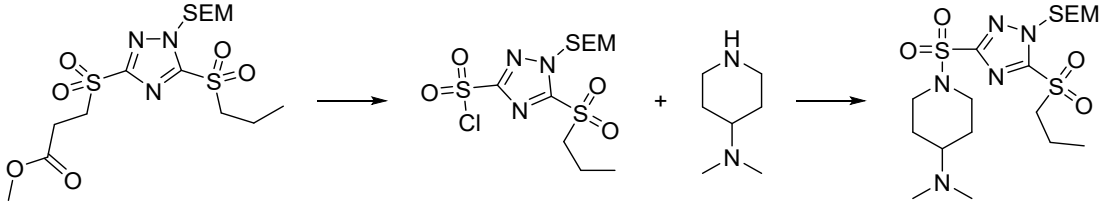
Etapa D: 6-metil-2-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-2,6-diazaspiro[3.4]octano



Se disolvió 3-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propanoato de metilo (500 mg, 1,097 mmol) en THF (15 mL) y se agregó una solución de LiOH (26,3 mg, 1,097 mmol) en agua (4 mL). La reacción se agitó a TA durante 30 minutos y se concentró al vacío. Los volátiles se retiraron de manera azeotrópica con heptano y el residuo resultante se disolvió en DCM (12 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó NCS (147 mg, 1,097 mmol) y la reacción se agitó durante 45 minutos. Se agregó una solución de 6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (138 mg, 1,097 mmol) y Et_3N (0,229 mL, 1,646 mmol) en DCM (2 mL) y la reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-10 % de (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (264,2 mg, 46 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,92 (s, 2H), 3,97 – 3,90 (m, 4H), 3,79 – 3,68 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 2,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,91 – 0,87 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Intermedio D2: *N,N*-dimetil-1-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina



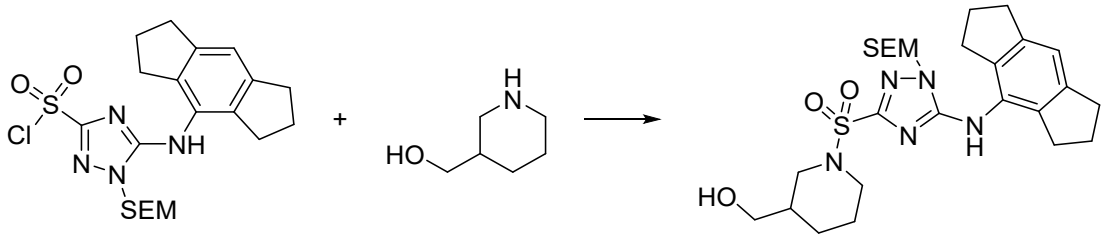
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 6-metil-2-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio D1, Etapa D**) a partir de 3-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-

il)sulfonil)-propanoato de metilo (**Intermedio D1, Etapa C**) y *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 14 %) como un aceite incoloro transparente.

LCMS m/z 496,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 494,6 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,86 (s, 2H), 3,77-3,59 (m, 6H), 2,80 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,23-2,08 (m, 7H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,49-1,35 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 8,1 Hz, 2H), -0,04 (s, 9H).

Intermedio D3: (1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-3-il)metanol

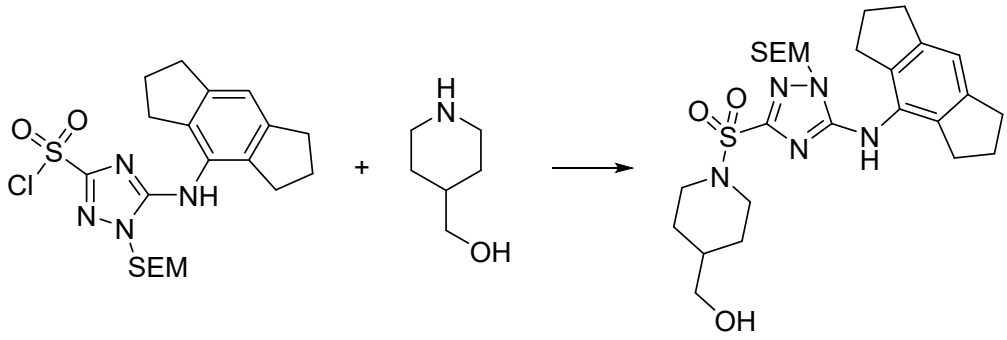


A una solución agitada de piperidin-3-ilmetanol (0,184 g, 1,60 mmol) y Et_3N (0,222 mL, 1,60 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) (0,50 g, 1,07 mmol) en DCM (10 mL). La reacción se agitó a TA durante 90 minutos, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,370 g, 62 %) como un sólido amarillo.

LCMS m/z 548,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,81 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,57 - 5,45 (m, 2H), 4,60 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (app. q, J = 7,0 Hz, 4H), 2,37 - 2,32 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 4H), 1,83 - 1,55 (m, 3H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 0,88 (dd, J = 8,9, 7,3 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H). Tres protones ocultados por el pico de agua.

Intermedio D4: (1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol

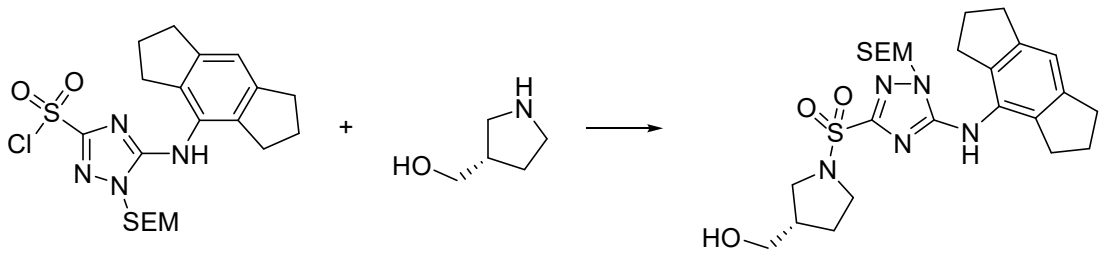


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de (1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-sulfonil)piperidin-3-il)metanol (**Intermedio D3**) a partir de piperidin-4-ilmetanol y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (0,332 g, 56 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 548,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,81 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,52 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 4H), 3,23 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,69 - 2,58 (m, 6H), 2,10 - 1,88 (m, 4H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 1H), 1,18 - 1,08 (m, 2H), 0,91 - 0,86 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Intermedio D5: (*S*)-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)metanol



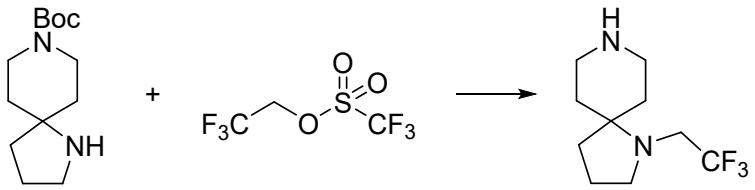
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de (1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-3-il)metanol (**Intermedio D3**) a partir de (*S*)-pirrolidin-3-ilmetanol y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (0,306 g, 62 %) como un aceite amarillo.

LCMS m/z 534,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,68 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,69 - 3,51 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 10,0, 7,6 Hz, 1H), 3,36 - 3,23 (m, 3H), 3,00 (dd, J

= 9,9, 7,4 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,21 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 4H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,58 - 1,49 (m, 1H), 0,95 - 0,83 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

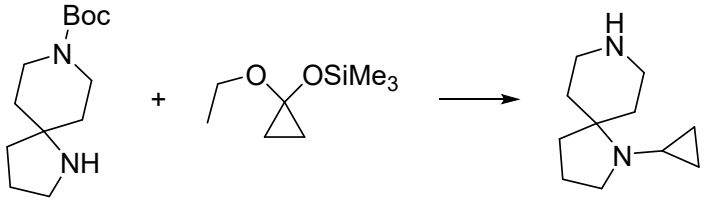
Intermedio X1: 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano



A una solución de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (0,520 g, 2,16 mmol) y DIPEA (0,943 mL, 5,41 mmol) en THF (5 mL) se le agregó trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,468 mL, 3,25 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. Se agregó más trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,468 mL, 3,25 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 72 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en TFA/DCM 1:1 (5 mL) y se agitó a TA durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo resultante se cargó en una columna de SCX (12 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 7 M en MeOH. El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,450 g, 92 %) como un aceite anaranjado.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,13 - 3,01 (m, 4H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,64 (td, J = 12,3, 3,0 Hz, 2H), 1,92 - 1,71 (m, 4H), 1,47 - 1,27 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Intermedio X2: 1-ciclopropil-1,8-diazaspiro[4.5]decano

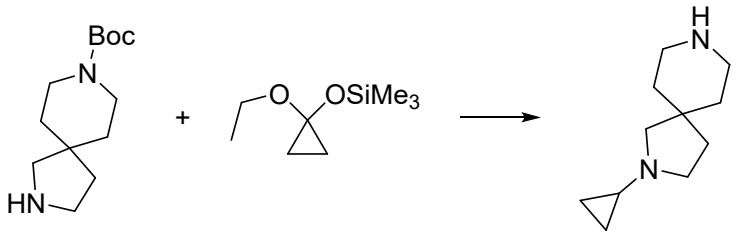


Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,392 g, 6,24 mmol) por partes a una solución agitada de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 2,08 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,26 mL, 6,24 mmol) y ácido acético (0,476 mL, 8,32 mmol) en THF (10 mL) a TA. La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 horas, luego se inactivó con NaOH 2 M y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar 1-ciclopropil-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo. Esto se disolvió en TFA/DCM (1:1, 10 mL) y se agitó a TA durante 3 horas. La solución se concentró al vacío y el producto bruto resultante se cargó en una columna de SCX (10 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 7 M en MeOH. La solución de amoníaco se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,147 g, 31 %) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 3,07 - 3,00 (m, 2H), 2,93 (dt, J = 10,9, 6,9 Hz, 2H), 2,67 (td, J = 13,0, 2,6 Hz, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,81 - 1,75 (m, 2H), 1,61 - 1,56 (m, 1H), 1,44 - 1,38 (m, 2H), 0,57 - 0,51 (m, 2H), 0,46 - 0,39 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

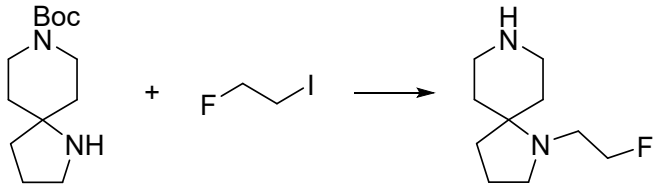
Intermedio X3: 2-ciclopropil-2,8-diazaspiro[4.5]decano



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-ciclopropil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X2**) a partir de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (0,188 g, 48 %) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2,82 - 2,68 (m, 6H), 2,59 (s, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 3H), 1,60 - 1,47 (m, 4H), 0,49 - 0,36 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Intermedio X4: 1-(2-fluoroetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano

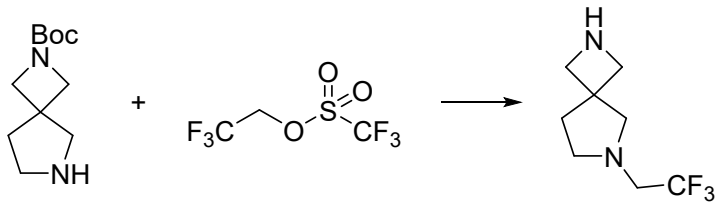


A una solución agitada de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,08 mmol) en DMF (10 mL) a TA se le agregó K_2CO_3 (0,575 g, 4,16 mmol), seguido por 1-fluoro-2-yodoetano (0,27 mL, 2,29 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 4 horas. Se agregó más 1-fluoro-2-yodoetano (0,27 mL, 2,29 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas más. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se

separó entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 12 g, 0-15 % de (Amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar 1-(2-fluoroetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo. Esto se disolvió en TFA/DCM (1:1, 10 mL) y se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se cargó en una columna de SCX (10 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y luego el producto se eluyó con un amoníaco 7 M en MeOH. La solución de amoníaco se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,344 g, 85 %) como un aceite anaranjado.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,43 (dt, J = 47,9, 5,4 Hz, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 2H), 2,76 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,71 (dt, J = 25,7, 5,4 Hz, 2H), 2,46 (td, J = 12,5, 2,2 Hz, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 4H), 1,39 (td, J = 12,6, 4,5 Hz, 2H), 1,17 - 1,10 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

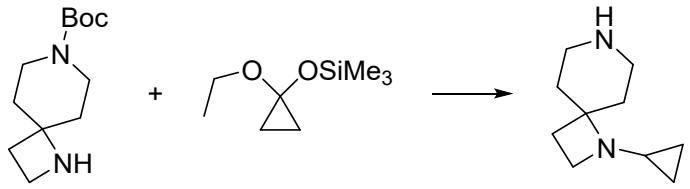
Intermedio X5: 6-(2,2,2-trifluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octano



A una solución de 2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,36 mmol) y DIPEA (1,03 mL, 5,89 mmol) en THF (5 mL) se le agregó trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,02 mL, 7,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 65 horas. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en TFA/DCM 1:1 (10 mL) y se agitó a TA durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se cargó en una columna de SCX (12 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 7 M en MeOH. La solución de amoníaco se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,410 g, 85 %) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,35 (s, 4H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

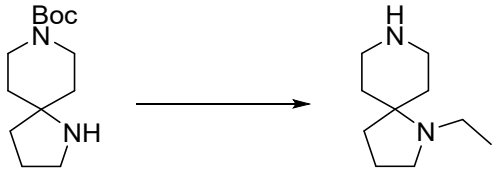
Intermedio X6: 1-ciclopropil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-ciclopropil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X2**) a partir de 1,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (0,173 g, 44 %, 60 % de pureza) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) picos principales δ 3,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 1,91 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,76 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,32 - 0,24 (m, 2H), 0,18 - 0,10 (m, 2H).

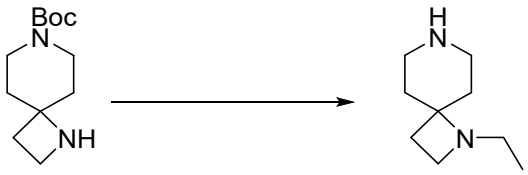
Intermedio X7: 1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decano



A una suspensión de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,08 mmol) y paladio al 10 % en carbono (0,221 g, 0,208 mmol) en EtOH (17 mL) se le agregó acetaldehído (3,76 mL, 66,6 mmol) y ácido acético (0,833 mL, 14,6 mmol). La reacción se hidrogenó a una presión de 2 bar durante 18 horas a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH (50 mL). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-15 % de (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar 1-etol-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo. Esto se disolvió en TFA/DCM (1:1, 10 mL) y se agitó a TA durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se cargó en una columna de SCX (10 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 7 M en MeOH. La solución de amoníaco se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,167 g, 43 %) como un aceite anaranjado.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 2H), 2,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,68 - 1,62 (m, 4H), 1,46 (td, J = 12,7, 4,5 Hz, 2H), 1,21 - 1,08 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable, dos protones se ocultaron con el pico de DMSO-d_6.

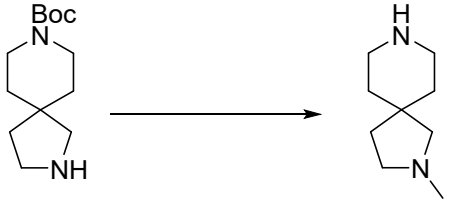
Intermedio X8: 1-etil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano



Una suspensión de 1,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,21 mmol) y paladio al 10 % en carbono (0,235 g, 0,221 mmol) en EtOH/MeCN (2:1, 5 mL) se preparó y se agitó a TA en 2 atmósferas de H_2 durante 22 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, lavando con MeOH (50 mL). El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-15 % de (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar 1-etol-1,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo. Esto se disolvió en TFA/DCM (1:1, 10 mL) y se agitó a TA durante 90 minutos. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se cargó en una columna de SCX (10 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 7 M en MeOH. La solución de amoníaco se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,242 g, 70 %) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,01 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,42 - 2,32 (m, 4H), 1,76 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,65 - 1,57 (m, 2H), 1,41 (td, J = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

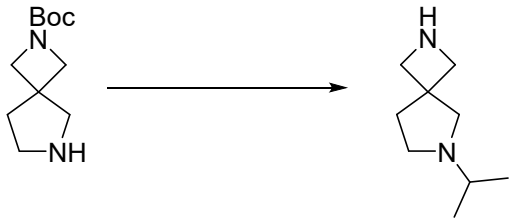
Intermedio X9: 2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]decano



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X7**) a partir de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo y formaldehído para proporcionar el compuesto del título (0,267 g, 82 %) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2,82 - 2,69 (m, 4H), 2,59 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,69 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.

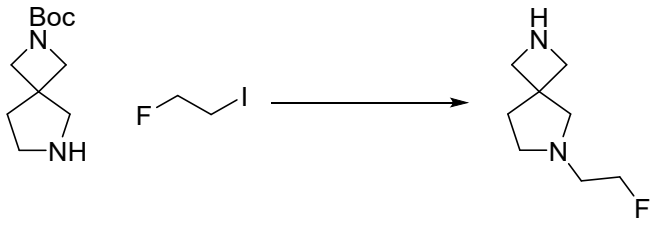
Intermedio X10: 6-isopropil-2,6-diazaspiro[3.4]octano



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X7**) a partir de 2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo y acetona para proporcionar el compuesto del título (0,310 g, 81 %) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,34 (s, 4H), 2,63 (s, 2H), 2,44 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,25 (sept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,86 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,3 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

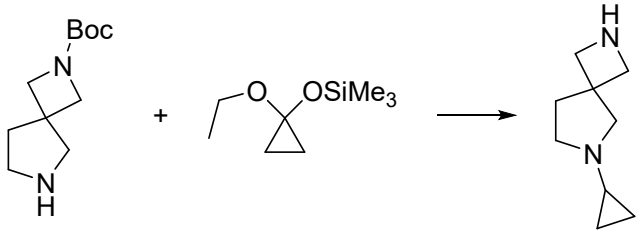
Intermedio X11: 6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octano



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-(2-fluoroetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X4**) a partir de 2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (0,187 g, 68 %) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 3,65 - 3,52 (m, 4H), 2,85 (s, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,76 - 2,72 (m, 1H), 2,64 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Intermedio X12: 6-ciclopropil-2,6-diazaspiro[3.4]octano

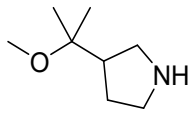


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-ciclopropil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X2**) a partir de 2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (0,343 g, 83 %) como un aceite amarillo pálido.

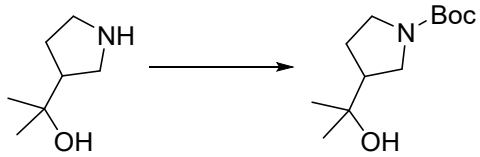
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 3,64 - 3,57 (m, 4H), 2,94 (s, 2H), 2,76 - 2,70 (m, 2H), 2,11 - 2,06 (m,

2H), 1,85 - 1,65 (m, 1H), 0,53 - 0,46 (m, 2H), 0,45 - 0,41 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Intermedio X13: 3-(2-metoxipropan-2-il)pirrolidina



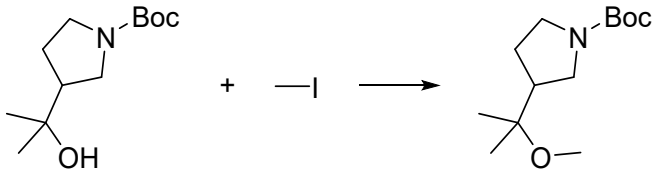
Etapa A: 3-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 2-(pirrolidin-3-il)propan-2-ol (209 mg, 1,618 mmol), trietilamina (0,744 mL, 5,34 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (388 mg, 1,78 mmol) en THF (7 mL) se agitó a TA durante 3 horas, luego los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (371 mg, 95%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,68 - 3,37 (m, 2H), 3,33 - 3,20 (m, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 2,43 - 2,12 (m, 1H), 1,96 - 1,69 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,25 (s, 6H). No se observó un protón intercambiable.

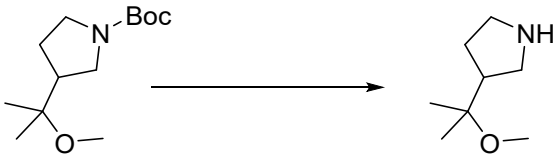
Etapa B: 3-(2-metoxipropan-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se agregó NaH (60 % en aceite mineral, 780 mg, 19,5 mmol) a una solución de 3-(2-hidroxipropan-2-il)porrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (371 mg, 1,62 mmol) en THF (7 mL) a 0 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. Se agregó MeI (0,121 mL, 1,94 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se diluyó con EtOAc/MTBE (1:1, 100 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con MTBE (100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (394 mg, 90 %) como un aceite amarillo.

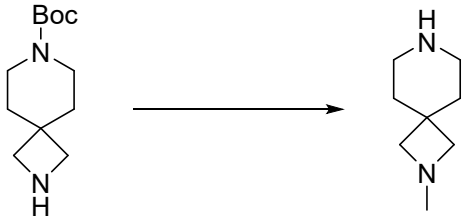
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 4H), 3,14 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,45 - 2,23 (m, 1H), 1,92 - 1,68 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,14 (d, J = 1,3 Hz, 6H).

Etapa C: 3-(2-metoxipropan-2-il)pirrolidina



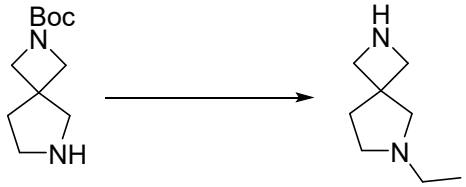
Una solución de 3-(2-metoxipropan-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (394 mg, 1,62 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (2 mL) se agitó a TA durante 3 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM y se hizo pasar a través de SCX (3 g) eluyendo con DCM (20 mL), luego NH_3 0,7 M en MeOH (20 mL). La solución de amoníaco se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (85,7 mg, 33 %) como un aceite anaranjado.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,18 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 2H), 2,35 - 2,16 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 1H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,12 (d, J = 3,7 Hz, 6H).

Intermedio X14: 2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonano



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X7**) a partir de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo y formaldehído para proporcionar el compuesto del título (0,170 g, 52 %) como un aceite incoloro.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,99 (s, 4H), 2,73 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,72 - 1,61 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.

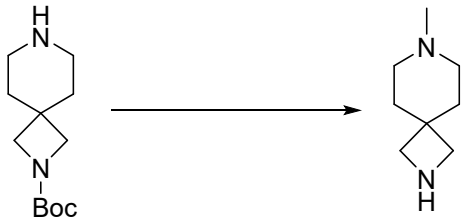
Intermedio X15: 6-etil-2,6-diazaspiro[3.4]octano



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-etil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio X8**) a partir de 2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (0,070 g, 50 %) como un aceite amarillo pálido.
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 3,70 - 3,54 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,57 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,50 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,09 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3H). No se observó un protón

intercambiable.

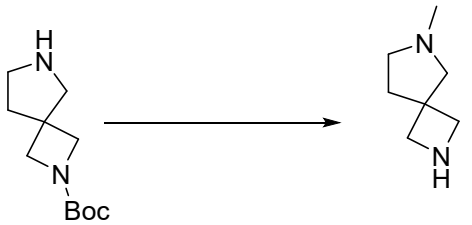
Intermedio X16: 7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonano



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X7**) a partir de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo y formaldehído para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 37 %) como un aceite incoloro transparente.

LCMS m/z 141,5 $(M+H)^+$ (ES^+).

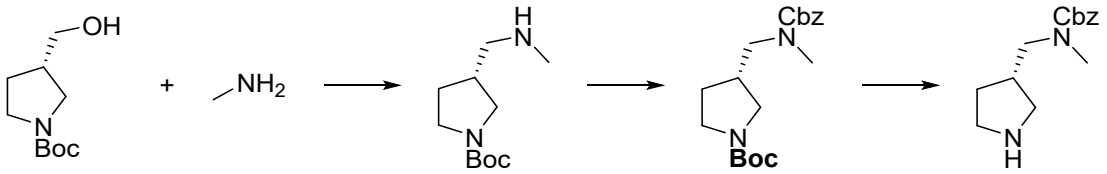
Intermedio X17: 6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X7**) a partir de 2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo y formaldehído para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 29 %) como un aceite incoloro transparente.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,36 (s, 4H), 2,56 (s, 2H), 2,36 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,90 (t, J = 7,0 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Intermedio X18: metil(pirrolidin-3-ilmetil)carbamato de (*S*)-bencilo

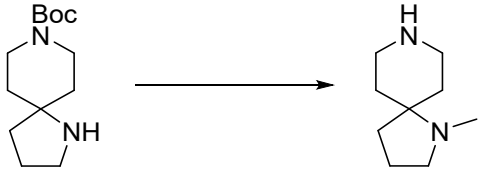


Se disolvió 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo (1,00 g, 4,97 mmol) en THF (10 mL), a lo cual se le agregó DIPEA (1,215 mL, 6,96 mmol). La mezcla de reacción se enfrió luego a 0 °C, se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (0,407 mL, 5,22 mmol), y la reacción se agitó durante 2 horas. Luego se agregó yoduro de potasio (0,082 g,

0,497 mmol) y metilamina (2 M en THF) (37,3 mL, 74,5 mmol), y la reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 24 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar 3-((metilamino)metil)-pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (0,201 g, 0,92 mmol) como un aceite amarillo. Esto se disolvió en THF/agua (1:1, 5 mL), se agregó (2,5-dioxopyrrolidin-1-il)carbonato de bencilo (0,275 g, 1,10 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (0,112 g, 1,84 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se disolvió en HCl 4 M en dioxano (5 mL) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se cargó en una columna de SCX (5 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 0,7 M en MeOH. La solución de amoníaco se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,132 g, 10,6 %) como un aceite marrón.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,38 - 7,28 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,35 - 3,21 (m, 2H), 3,07 - 2,85 (m, 5H), 2,70 - 2,33 (m, 4H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,50 - 1,32 (m, 1H)

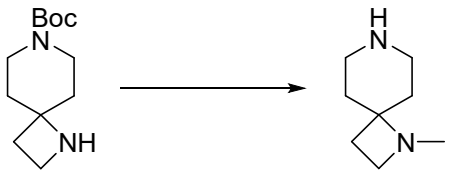
Intermedio X19: 1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X7**) a partir de 1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo y formaldehído para proporcionar el compuesto del título (455 mg, 68 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,47 (td, J = 12,5, 2,4 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,68 - 1,58 (m, 4H), 1,44 (td, J = 12,6, 4,5 Hz, 2H), 1,12 - 1,06 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Intermedio X20: 1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano

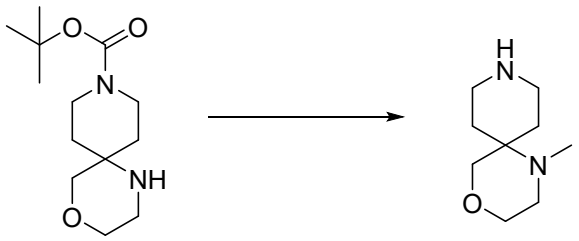


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X7**) a partir de 1,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo y

formaldehído para proporcionar el compuesto del título (376 mg, 61 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,04 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 – 2,81 (m, 2H), 2,40 (td, J = 12,4, 2,5 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,81 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,62 - 1,56 (m, 2H), 1,38 (td, J = 12,4, 4,4 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

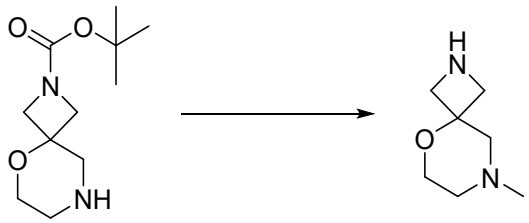
Intermedio X21: 1-metil-4-oxa-1,9-diazaspiro[5.5]undecano



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X7**) a partir de 4-oxa-1,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo y formaldehído para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 96 %) como un aceite transparente que se solidificó con reposo.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,58 - 3,54 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,03 (dt, J = 13,4, 4,6 Hz, 2H), 2,82 (ddd, J = 12,8, 11,7, 3,2 Hz, 2H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,54 - 1,46 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Intermedio X22: 8-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano

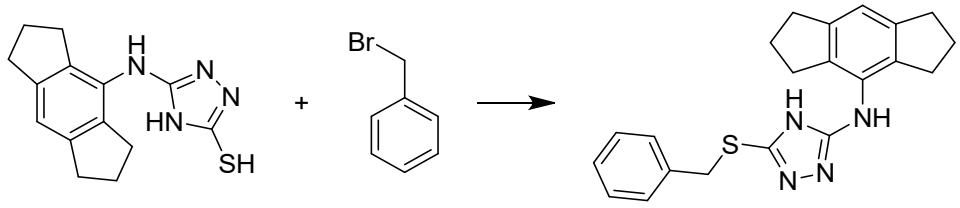


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X7**) a partir de 5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo y formaldehído para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 82 %) como un aceite transparente que se solidificó con reposo.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,75 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,26 - 2,22 (m, 2H), 2,18 (s, 3H). No se observó un protón intercambiable.

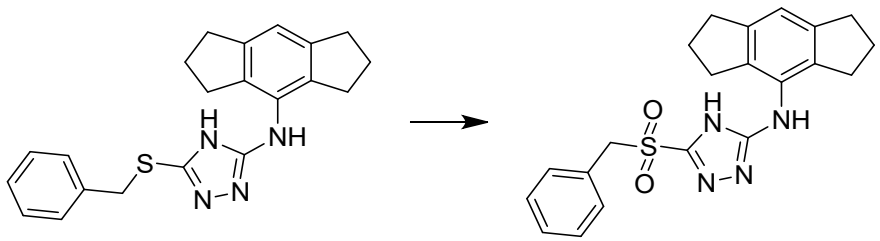
Preparación de ejemplos

Ejemplo 1: 5-(benciltio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



A una solución de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R1**) (100 mg, 367,15 µmol, 1 eq) y NaOH (15 mg, 367,15 µmol, 1 eq) en H_2O (4 mL) se le agregó una solución de (bromometil)benceno (63 mg, 367,15 µmol, 1 eq) en DMF (0,5 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se formó el precipitado. El precipitado se recogió para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 98 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.
LCMS: m/z 363 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 2: 5-(bencilsulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

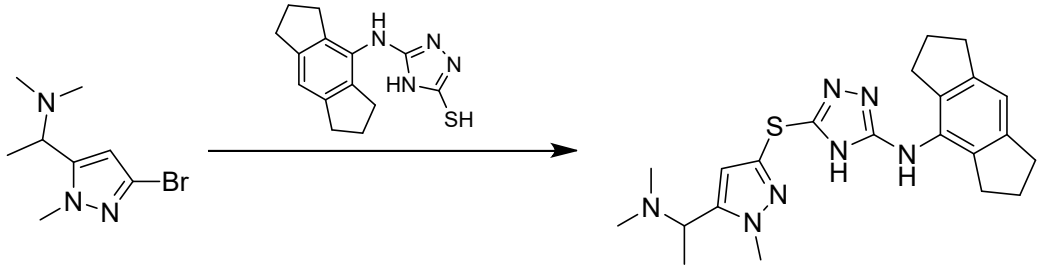


A una solución de 5-(benciltio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 1**) (130 mg, 358,63 µmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se le agregó *m*-CPBA (124 mg, 717,26 µmol, 85 % en peso en H_2O, 2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 20 minutos. La mezcla se lavó con agua (2 x 2 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Gemini C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (0,05 % (v/v) de HCl); B: MeCN]; B %: 50 %-70 %, 8,8 min) y luego se purificó adicionalmente mediante TLC prep (SiO_2, acetato de etilo al 100 %) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 6,36 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido gris.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,33–7,29 (m, 5 H), 7,02 (s, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 2,90 (t, 4 H), 2,72 (t, 4 H) y 2,10–2,06 (m, 4 H). No se observaron dos protones intercambiables.

LCMS: m/z 395 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 3: 5-((5-(1-(dimetilamino)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

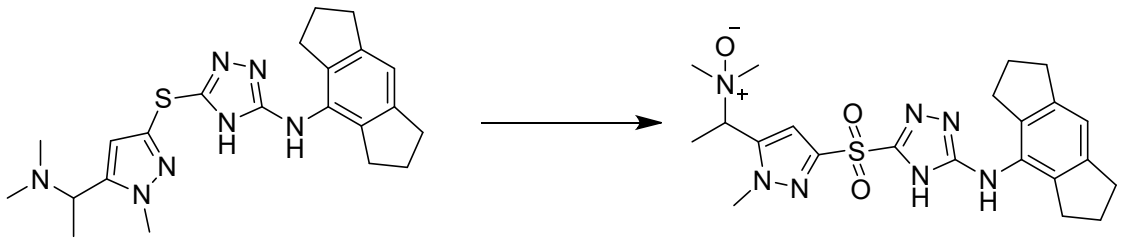


A una mezcla de 1-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina (**Intermedio L1**) (150 mg, 646,22 µmol, 1,2 eq) en dioxano (15 mL) se le agregó 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R1**) (147 mg, 538,51 µmol, 1 eq), *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (949 mg, 10,77 mmol, 20 eq) y CuI (205 mg, 1,08 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: MeOH, 1:0 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 21,04 % de rendimiento, 80 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,95 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,61-4,53 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,87 (t, 4 H), 2,76 (t, 4 H), 2,19 (s, 6 H), 2,09-2,04 (m, 4 H) y 1,33-1,29 (m, 3 H). No se observaron dos protones intercambiables.

LCMS: m/z 424,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 4: Óxido de 1-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina

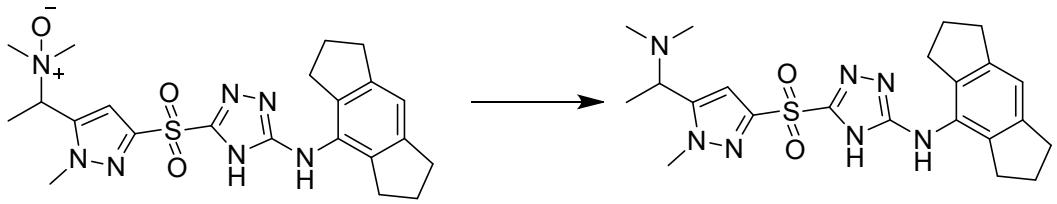


A una solución de 5-((5-(1-(dimetilamino)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 3**) (27 mg, 63,74 µmol, 1 eq) en MeOH (1,4 mL) y H_2O (1,4 mL) se le agregó Na_2CO_3 (20 mg, 191,23 µmol, 3 eq) y oxona (78 mg, 127,49 µmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción

se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (agua (TFA al 0,05 %)-MeCN) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 12,86 % de rendimiento, 96 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

LCMS: m/z 472,1 $(M+H)^+$ (ES^+)

Ejemplo 5: 5-((5-(1-(dimetilamino)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

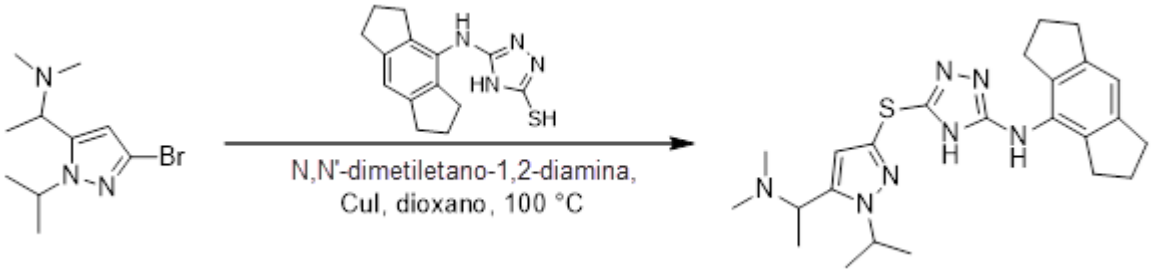


A una solución de óxido de 1-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina (**Ejemplo 4**) (5 mg, 8,54 µmol, 1 eq) en DCM (0,5 mL) se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6 mg, 25,62 µmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 %); B: MeCN]; B %: 15 %-45 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (0,78 mg, 15,71 % de rendimiento, 98 % de pureza en LCMS, sal de TFA) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,24 (s, 1 H), 10,21 (br s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,84-4,80 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,78 (t, 4 H), 2,56 (s, 6 H), 2,54 (t, 4 H), 1,96-1,92 (m, 4 H) y 1,57 (d, 3 H).

LCMS: m/z 456,2 $(M+H)^+$ (ES^+)

Ejemplo 6: 5-((5-(1-(dimetilamino)etil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



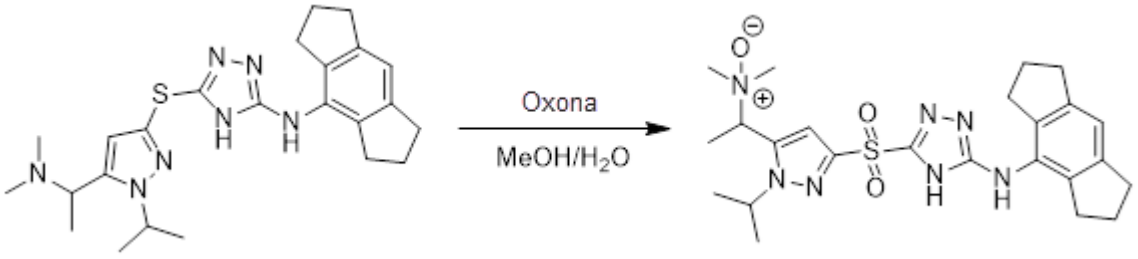
A una solución de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R1**) (150 mg, 550,73 µmol, 1 eq) y 1-(3-bromo-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-

dimetiletanamina (**Intermedio L2**) (172 mg, 660,87 µmol, 1,2 eq) en dioxano (6 mL) se le agregó CuI (210 mg, 1,10 mmol, 2 eq) y *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (971 mg, 11,01 mmol, 20 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 1:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 88,45 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,87 (s, 1 H), 6,39-6,30 (m, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 4,79-4,69 (s, 1H), 3,74-3,66 (m, 1 H), 2,81 (t, 4 H), 2,71 (m, 4 H), 2,11 (s, 6 H), 2,02-1,94 (m, 4 H), 1,41 (dd, 6 H) y 1,24 (d, 3 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 452,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 7: Óxido de 1-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina



A una solución de 5-((5-(1-(dimetilamino)etil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 6**) (80 mg, 177,14 µmol, 1 eq) en MeOH (3 mL) y H_2O (1,5 mL) se le agregó oxona (490 mg, 797,11 µmol, 4,5 eq) y Na_2CO_3 (56 mg, 531,41 µmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,01 % en agua/MeCN) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 39,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: m/z 500,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

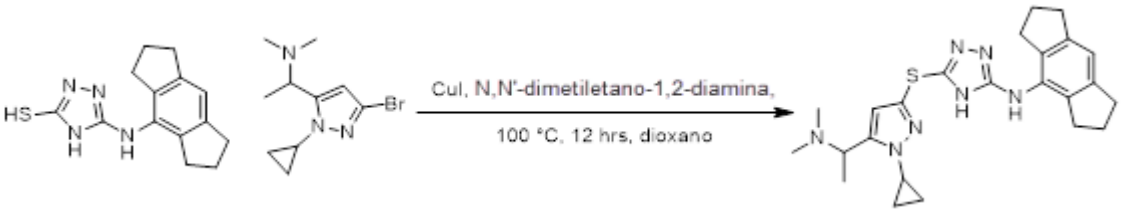
Ejemplo 8: 5-((5-(1-(dimetilamino)etil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

A una solución de óxido de 1-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina (**Ejemplo 7**) (30 mg, 60,04 µmol, 1 eq) en DCM (0,5 mL) se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (46 mg, 180,13 µmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 0,5 horas. Se burbujeó N_2 a través de la mezcla de reacción para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 %); B: MeCN]; B %: 20 %-50 %, 10 min) y después se purificó adicionalmente mediante HPLC prep (columna: Waters Xbridge, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 10 %-40 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (8,69 mg, 29,92 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,16 (br s, 1 H), 8,88 (br s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 4,91-4,87 (s, 1H), 4,00-3,96 (m, 1 H), 2,79 (m, 4 H), 2,56-2,53 (m, 4 H), 2,11 (s, 6 H), 1,93-1,90 (m, 4 H), 1,38-1,34 (m, 6 H) y 1,24 (d, 3 H).

LCMS: m/z 484,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

<u>Ejemplo 9</u>: 5-((1-ciclopropil-5-(1-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-il)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

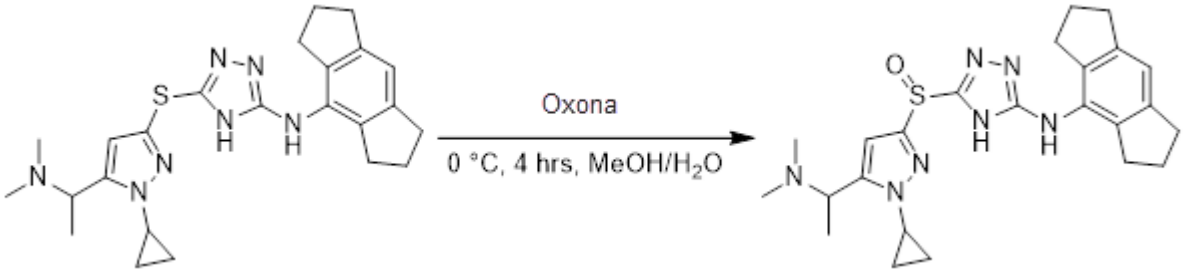


A una solución de 1-(3-bromo-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N*-dimetiletanamina (**Intermedio L3**) (150 mg, 569,42 µmol, 1 eq) y 5-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-ilamino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R1**) (162 mg, 593,68 µmol, 1,04 eq) en dioxano (5 mL) se le agregó CuI (217 mg, 1,14 mmol, 2 eq), *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (1,00 g, 11,39 mmol, 20 eq) a 15 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NH_3.H_2O$ (2 mL, 25 %), se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC prep (SiO_2, DCM: MeOH, 10:1) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 31,25 % de rendimiento) como un aceite marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,33 (br s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,03-3,97 (m, 1 H), 3,73-3,70 (m, 1 H), 2,80 (t, 4 H), 2,61-2,58 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,97-1,93 (m, 4 H), 1,28-1,25 (m, 4 H) y 1,03-1,01 (m, 3 H).

LCMS: m/z 450 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 10: 5-((1-ciclopropil-5-(1-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-il)sulfinil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

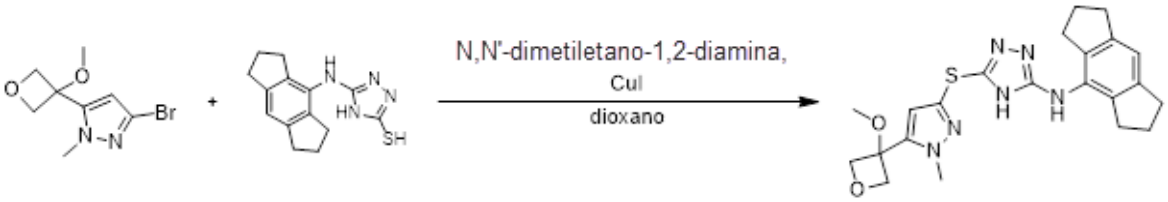


A una solución de 5-((1-ciclopropil-5-(1-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-il)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 9**) (20 mg, 44,48 µmol, 1 eq) en MeOH (0,5 mL) y H_2O (0,5 mL) se le agregó oxona (55 mg, 88,97 µmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,01 % en agua/MeCN) y luego se purificó adicionalmente mediante HPLC prep (columna: Waters Xbridge, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 15 %-45 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (9,05 mg, 43,70 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,95 (br s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 4,07-4,04 (m, 1 H), 3,86-3,84 (m, 1 H), 2,81 (t, 4 H), 2,59 (t, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,97-1,93 (m, 4 H), 1,28-1,25 (m, 4 H) y 1,03-1,01 (m, 3 H).

LCMS: m/z 466,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 11: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((5-(3-metoxioxetan-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



A una solución de 3-bromo-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol (**Intermedio L4**) (100 mg, 404,71 µmol, 1 eq) y 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R1**) (110 mg, 404,71 µmol, 1 eq) en dioxano (1 mL) se le agregó CuI (154 mg, 809,43 µmol, 2 eq) y *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (713 mg, 8,09 mmol, 20 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se

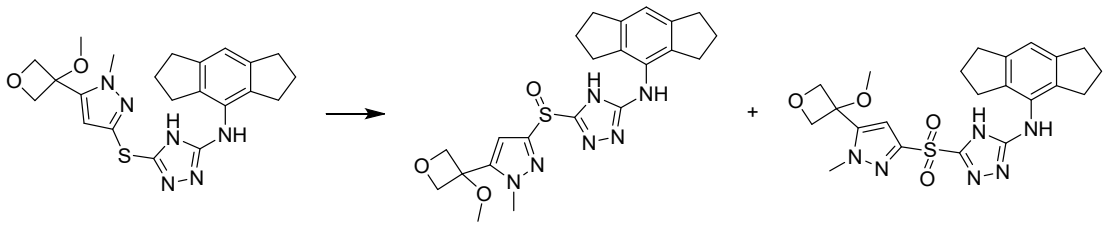
concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo, 1:1 a 0:1) para obtener el compuesto del título (150 mg, 80,29 % de rendimiento, 95 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6,86 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,80-4,75 (m, 4 H), 3,62 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,76 (t, 4 H), 2,61 (t, 4 H) y 1,98-1,91 (m, 4 H). No se observaron dos protones intercambiables.

LCMS: m/z 439,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 12: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((5-(3-metoxioxetan-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

Ejemplo 26: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-5-((5-(3-metoxioxetan-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



A una solución de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-5-((5-(3-metoxioxetan-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 11**) (25 mg, 57,01 µmol, 1 eq) en AcOH (0,5 mL) se le agregó H_2O_2 (2,95 g, 26,02 mmol, 30 % en peso en agua, 456,41 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 % en agua/MeCN) y luego se purificó adicionalmente mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 %); B: MeCN]; B %: 40 %-64 %, 10 minutos) para proporcionar el compuesto del título del Ejemplo 12 (1,02 mg, 3,73 % de rendimiento, 98 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco y el compuesto del título del Ejemplo 26 (13,87 mg, 53,53 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

Ejemplo 12:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,19 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,90 (d, 2 H), 4,79 (d, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 2,81 (t, 4 H), 2,57 (t, 4 H) y 1,98-1,92 (m, 4 H).

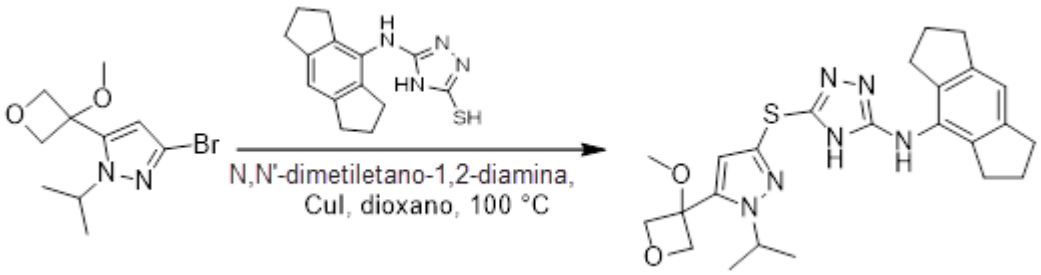
LCMS: m/z 471,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 26:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,98 (br s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 4,88-4,76 (m, 4 H), 3,73 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 2,80 (t, 4 H), 2,60 (t, 4 H) y 1,97-1,92 (m, 4 H).

LCMS: m/z 455,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 13: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-isopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

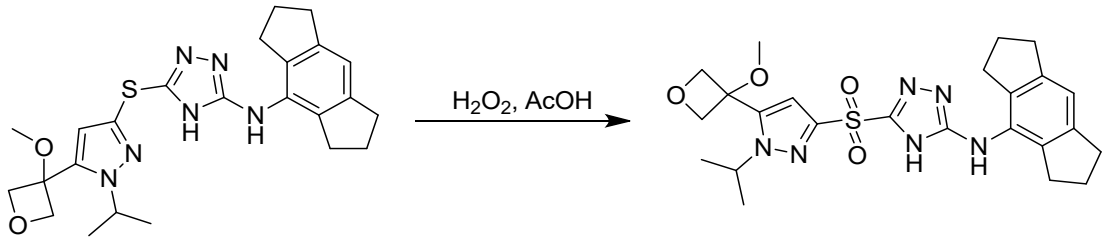


A una solución de 3-bromo-1-isopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol (**Intermedio L5**) (96 mg, 348,79 µmol, 1 eq) en dioxano (2 mL) se le agregó 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R1**) (100 mg, 348,79 µmol, 1 eq), CuI (133 mg, 697,59 µmol, 2 eq) y N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (615 mg, 6,98 mmol, 20 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 5:1 a 0:1) para obtener el compuesto del título (110 mg, 60,83 % de rendimiento, 90 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,49 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,80-4,75 (m, 4 H), 4,15-4,11 (m,1 H), 2,97 (s, 3 H), 2,79-2,77 (m, 4 H), 2,61–2,60 (m, 4 H), 1,96–1,92 (m, 4 H) y 1,32 (d, 6 H).

LCMS: m/z 467,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 14: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-isopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

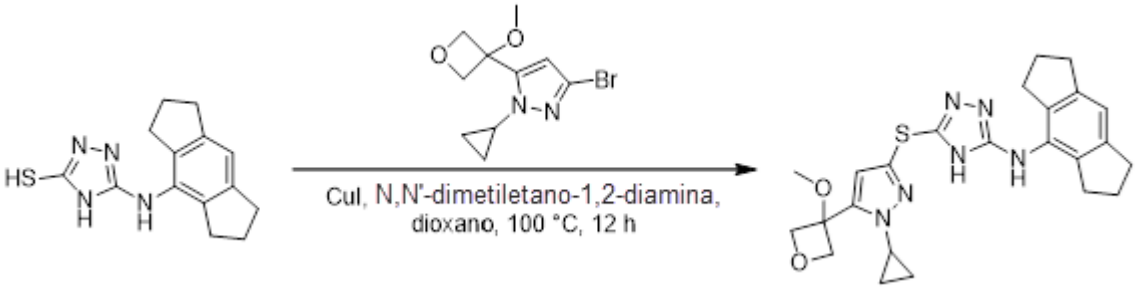


A una solución de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-5-((1-isopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 13**) (25 mg, 53,58 µmol, 1 eq) en AcOH (1,5 mL) se le agregó H_2O_2 (1,05 g, 9,25 mmol, 30 % en peso en agua, 172,57 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,1 % de TFA en agua/MeCN) y luego se purificó adicionalmente mediante HPLC prep (columna: Waters Xbridge, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 1 %-42 %, 14 min) para proporcionar el compuesto del título (1,72 mg, 6,31 % de rendimiento, 98 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,19 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 4,89-4,80 (m, 4 H), 4,30-4,25 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 2,80 (t, 4 H), 2,52 (t, 4 H), 1,95–1,91 (m, 4 H) y 1,34 (d, 6 H).

LCMS: m/z 499,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 15: 5-((1-ciclopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

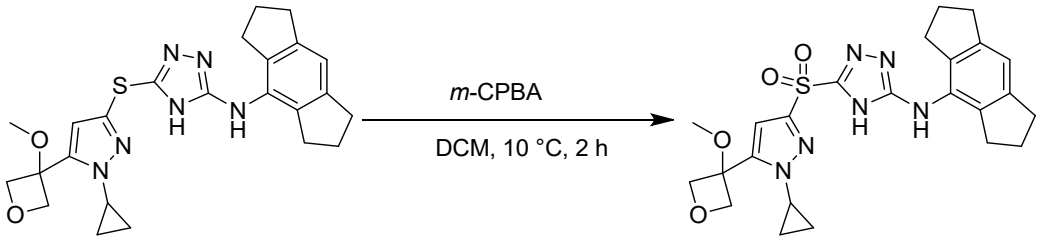


A una solución de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R1**) (150 mg, 550,73 µmol, 1 eq) y 3-bromo-1-ciclopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol (**Intermedio L6**) (180 mg, 660,88 µmol, 1,2 eq) en dioxano (6 mL) se le agregó CuI (210 mg, 1,10 mmol, 2 eq) y N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (971 mg, 11,01 mmol, 20 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 2:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 50,81 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,90 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,33 (br, s, 1 H), 4,86-4,80 (m, 4 H), 3,43-3,38 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,81 (t, 4 H), 2,69 (t, 4 H), 2,01-1,95 (m, 4 H), 1,21-1,15 (m, 2 H) y 0,91-0,87 (m, 2 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 465,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 16: 5-((1-ciclopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

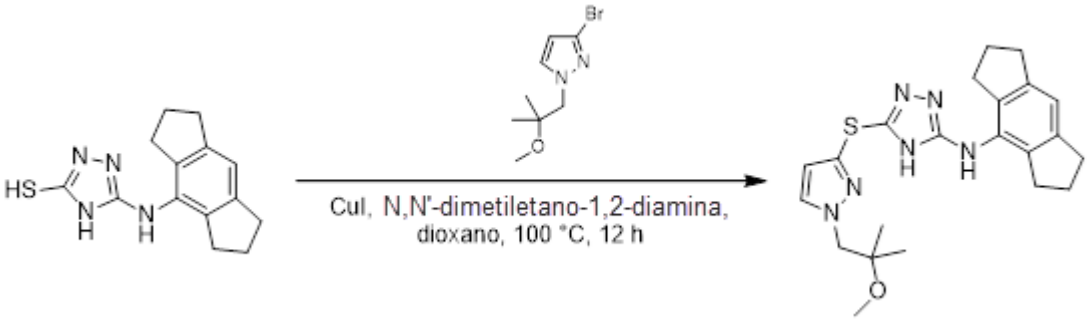


A una solución de 5-((1-ciclopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 15**) (100 mg, 215,25 µmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se le agregó *m*-CPBA (175 mg, 860,99 umol, 85 % en peso en H_2O, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 horas. Se burbujeó N_2 a través de la mezcla de reacción para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,01 % de $NH_3.H_2O$/MeCN) y luego mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 %); B: MeCN]; B %: 45 %-69 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (4,11 mg, 3,85 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,17 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,96 (d, 2 H), 4,81 (d, 2 H), 3,63-3,60 (m, 1 H), 3,01 (s, 3 H), 2,81 (t, 4 H), 2,55 (t, 4 H), 1,97-1,92 (m, 4 H), 1,11-1,09 (m, 2 H) y 1,01-0,98 (m, 2 H).

LCMS: m/z 497,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 17: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



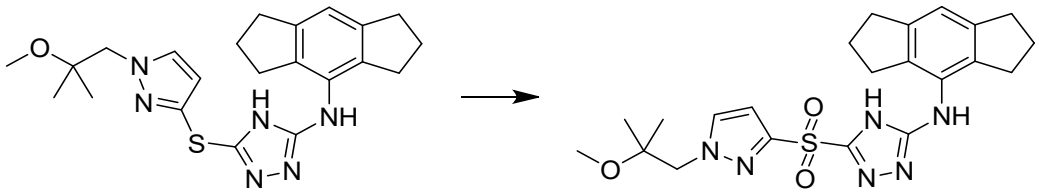
A una solución de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R1**) (200 mg, 734,30 µmol, 1 eq) y 3-bromo-1- (2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol (**Intermedio L7**) (171 mg, 734,30 µmol, 1 eq) en dioxano (10 mL) se le agregó CuI (280 mg, 1,47 mmol, 2 eq) y *N*^{1},*N*^{2}-dimetiletano-1,2-diamina (1,29 g, 14,69 mmol, 20 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL)

y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 2:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 48,11 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,37 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,85 (t, 4 H), 2,66 (t, 4 H), 2,03-1,97 (m, 4 H) y 1,11 (s, 6 H).

LCMS: m/z 425,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 18: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

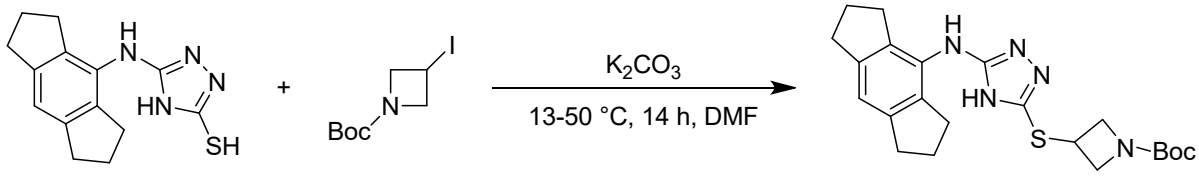


A una solución de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 17**) (60 mg, 141,32 µmol, 1 eq) en MeOH (2 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó oxona (521 mg, 847,93 µmol, 6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (0,05 % de HCl); B: MeCN]; B %: 42 %-58 %, 9 min) y después se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 %); B: MeCN]; B %: 40 %-70 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (0,78 mg, 1,12 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,04 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,81 (t, 4 H), 2,58-2,52 (m, 4 H), 1,96-1,92 (m, 4 H) y 1,06 (s, 6 H).

LCMS: m/z 457,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 19: 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



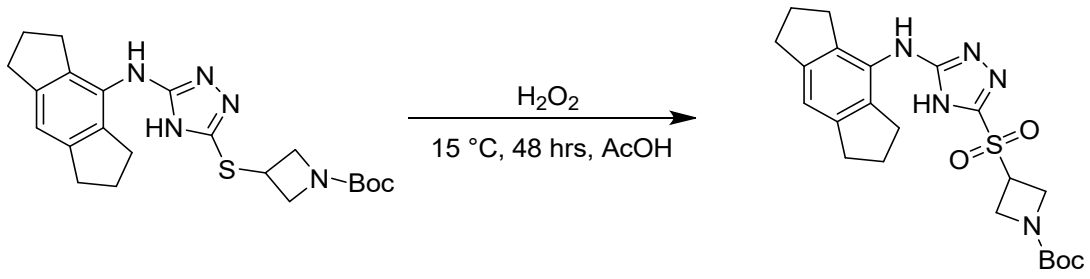
A una solución de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol

(**Intermedio R1**) (250 mg, 917,88 µmol, 1 eq) en DMF (5 mL) se le agregó K_2CO_3 (152 mg, 1,10 mmol, 1,2 eq) y 3-yodoazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 918 µmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 13 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. La mezcla se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se trituró con una mezcla de PE y EtOAc (relación de 10:1, 20 mL) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 76,44 % de rendimiento) como un sólido rojo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,45 (br s, 1 H), 8,53 (br s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,25-4,14 (m, 3 H), 3,77-3,74 (m, 2 H), 2,81 (t, 4 H), 2,62 (t, 4 H), 1,99-1,93 (m, 4 H) y 1,38 (s, 9 H).

LCMS: m/z 428,2 $(M+H)^+$ (ES+).

Ejemplo 20: 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

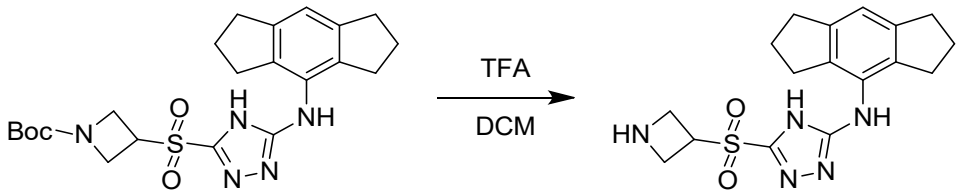


A una solución de 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (**Ejemplo 19**) (300 mg, 701,65 µmol, 1 eq) en AcOH (5 mL) se le agregó H_2O_2 (6,36 g, 56,13 mmol, 30 % en peso en agua, 80 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0,01 % de $NH_3.H_2O/CH_3CN$) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 43,42 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,99 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 4,47-4,40 (m, 1 H), 4,15-4,07 (m, 4 H), 2,83 (t, 4 H), 2,63 (t, 4 H), 2,00-1,94 (m, 4 H) y 1,38 (s, 9 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 919,6 $(2M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 21: 5-(azetidin-3-ilsulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

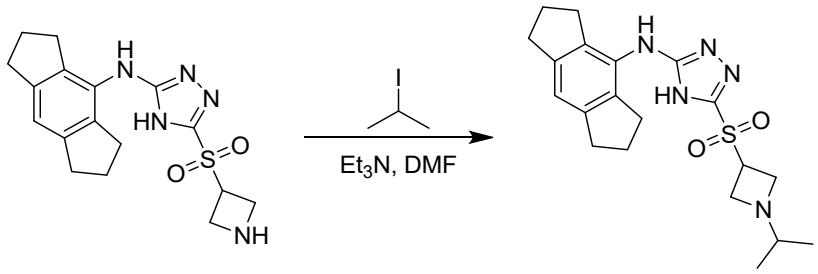


A una solución de 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (**Ejemplo 20**) (100 mg, 217,60 µmol, 1 eq) en DCM (2,5 mL) se le agregó TFA (1,24 g, 10,88 mmol, 50 eq). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 97,06 % de rendimiento, sal de TFA) como un aceite amarillo.

LCMS: m/z 360,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,53 (tt, J = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 9,1, 6,7 Hz, 2H), 3,67 (app t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,3 Hz, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.

<u>Ejemplo 22</u>: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-isopropilazetidin-3-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

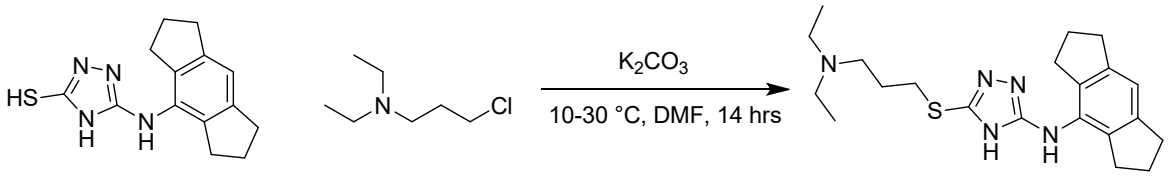


A una solución de 5-(azetidin-3-ilsulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 21**) (100 mg, 211,21 µmol, 1 eq, sal de TFA) en DMF (0,5 mL) se le agregó TEA (107 mg, 1,06 mmol, 5 eq) y 2-yodopropano (72 mg, 422,41 µmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Gemini C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua ($NH_3.H_2O$ al 0,04 % + NH_4HCO_3 10mM); B: MeCN]; B %: 3 %-61 %, 10 min) y después se purificó adicionalmente mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Gemini C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (NH_4HCO_3 al 0,05 %); B: MeCN]; B %: 12 %-42 %, 11,5 min) para proporcionar el compuesto del título (9,21 mg, 10,74 % de rendimiento, 98,9 % de pureza en LCMS) como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,15 (br s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 4,29-4,26 (m, 1 H), 3,47-3,45 (m, 2 H), 3,35-3,33 (m, 2 H), 2,83 (t, 4 H), 2,64 (t, 4 H), 2,28-2,25 (m, 1 H), 2,00-1,96 (m, 4 H) y 0,81 (d, 6 H).

LCMS: m/z 402,2 $(M+H)^+$ (ES+).

Ejemplo 23: 5-((3-(dietilamino)propil)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

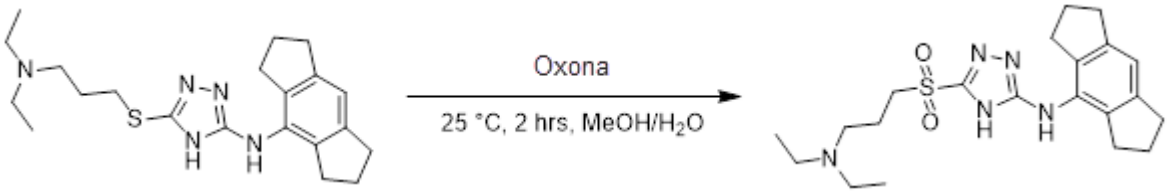


A una solución de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R1**) (100 mg, 367,15 µmol, 1 eq) en DMF (2 mL) se le agregó K_2CO_3 (61 mg, 440,58 µmol, 1,2 eq) y 3-cloro-*N,N*-dietil-propan-1-amina (82 mg, 550,73 µmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se calentó hasta 30 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora más. La mezcla se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 70,64 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,33 (br s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 6,88 (br s, 1 H), 2,98 (t, 2 H), 2,81 (m, 4 H), 2,63 (t, 4 H), 2,45-2,41 (m, 6 H), 1,98-1,94 (m, 4 H), 1,74-1,71 (m, 2 H) y 0,93 (t, 6 H).

LCMS: m/z 386,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 24: 5-((3-(dietilamino)propil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



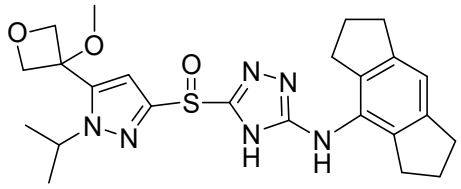
A una solución de 5-((3-(dietilamino)propil)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 23**) (90 mg, 233,42 µmol, 1 eq) en MeOH (2,5 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó oxona (430 mg, 700,27 µmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se ajustó con $NaHCO_3$ sólido a pH 5. La solución se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 %); B: MeCN]; B %: 20 %-50 %, 11 min) para proporcionar el compuesto del título (9,55 mg, 7,70 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS, sal de TFA) como un sólido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,35 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H),

3,51-3,48 (m, 2 H), 3,11-3,05 (m, 6 H), 2,83 (t, 4 H), 2,64 (t, 4 H), 2,01-1,96 (m, 6 H) y 1,17 (t, 6 H).

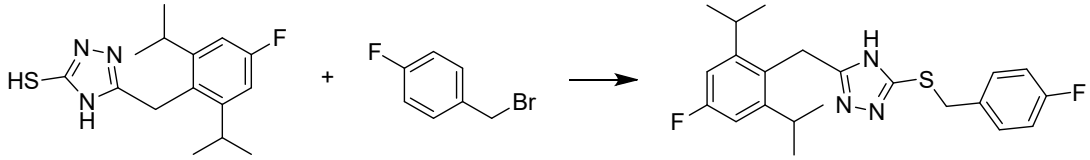
LCMS: m/z 418,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 25: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-isopropil-5-(3-metoxioxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)sulfinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



El compuesto del Ejemplo 25 se sintetizó a través de un método análogo a los descritos anteriormente.

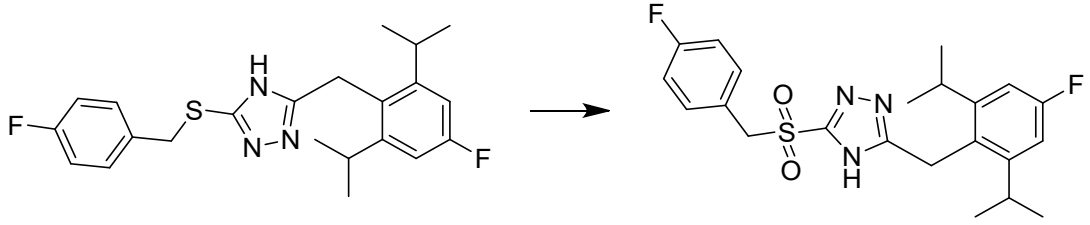
Ejemplo 27: 3-(4-fluoro-2,6-diisopropilbencil)-5-((4-fluorobencil)tio)-4*H*-1,2,4-triazol



A una solución de 5-(4-fluoro-2,6-diisopropilbencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R2**) (100 mg, 340,83 µmol, 1 eq) en DMF (3 mL) se le agregó TEA (69 mg, 681,66 µmol, 2 eq) y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (64 mg, 340,83 µmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (100 mg, bruto) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,31-7,26 (m, 2 H), 7,03-7,00 (m, 2 H), 6,98-6,92 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,29-3,24 (m, 2 H) y 1,09 (d, 12 H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 28: 3-(4-fluoro-2,6-diisopropilbencil)-5-((4-fluorobencil)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol



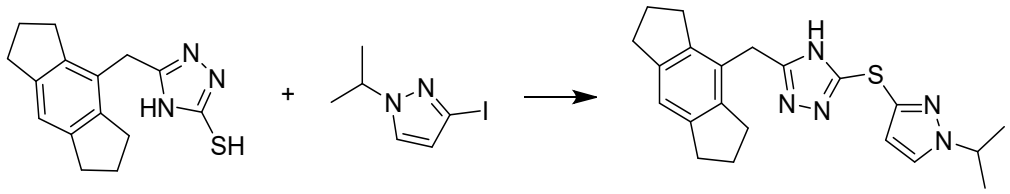
A una solución de 3-(4-fluoro-2,6-diisopropilbencil)-5-((4-fluorobencil)tio)-4*H*-1,2,4-triazol

(**Ejemplo 27**) (50 mg, 124,53 µmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se le agregó *m*-CPBA (50 mg, 249,06 µmol, 85 % en peso en H_2O, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 %); B: MeCN]; B %: 50 %-80 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (2,32 mg, 3,14 % de rendimiento en dos etapas, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,21-7,16 (m, 2 H), 7,07 (t, 2 H), 6,99 (d, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 3,17-3,13 (m, 2 H) y 1,10 (d, 12 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 434,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

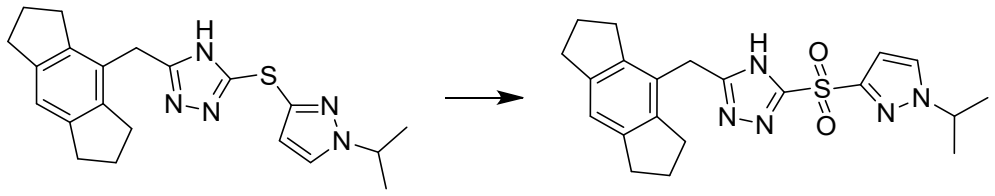
Ejemplo 29: 3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)metil)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol



A una solución de 3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol (**Intermedio L8**) (100 mg, 423,63 µmol, 1 eq) en dioxano (3 mL) se le agregó CuI (161 mg, 847,27 µmol, 2 eq), *N*^{1},*N*^{2}-dimetiletano-1,2-diamina (746 mg, 8,47 mmol, 20 eq) y 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R3**) (191 mg, 423,63 µmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 % en agua-MeCN) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 56,60 % de rendimiento, 91 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

LCMS: m/z 380,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 30: 3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)metil)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol



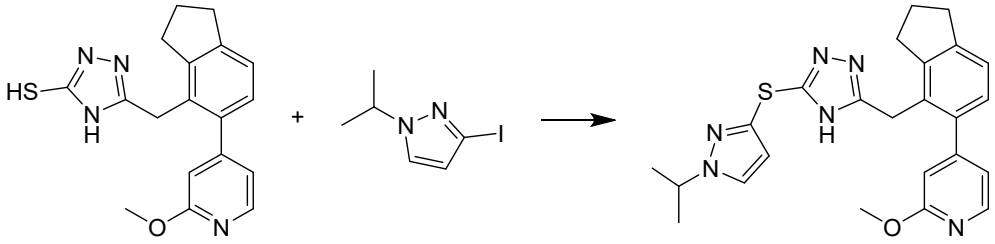
A una solución de 3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)metil)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol (**Ejemplo 29**) (20 mg, 52,70 µmol, 1 eq) en MeOH (0,5 mL) y H_2O (0,5

mL) se le agregó oxona (97 mg, 158,09 µmol, 3 eq); luego la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: A: agua (TFA al 0,1 %); B: MeCN]; B %: 45 %-75 %, 9 min) para proporcionar el compuesto del título (5,13 mg, 23,67 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 (d, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 4,52-4,49 (m, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 2,81 (t, 4 H), 2,62 (t, 4 H), 2,01-1,93 (m, 4 H), 1,43 (d, 6 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 412,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

<u>Ejemplo 31</u>: 4-(4-((5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-metoxipiridina

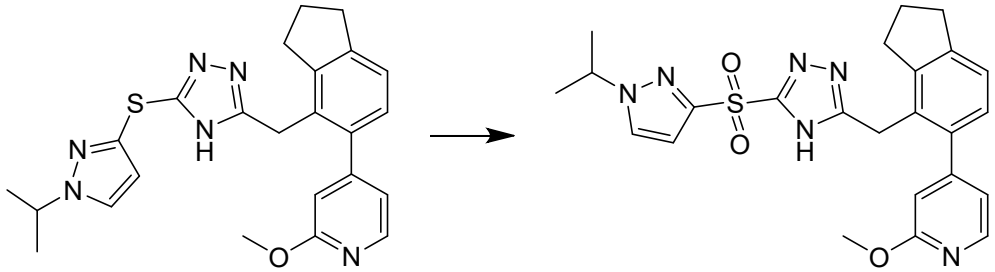


A una solución de 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R5**) (100 mg, 295,49 µmol, 1 eq) en dioxano (4 mL) se le agregó CuI (112 mg, 590,98 µmol, 2 eq), *N*^{1},*N*^{2}-dimetiletano-1,2-diamina (520 mg, 5,91 mmol, 20 eq) y 3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol (**Intermedio L8**) (70 mg, 295,49 µmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo, 20:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 30,31 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,80 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,04-7,00 (m, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,29 (d, 1 H), 4,48-4,44 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,90 (t, 2 H), 2,67 (t, 2 H), 2,01-1,97 (m, 2 H) y 1,39 (d, 6 H).

LCMS: m/z 447,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 32: 4-(4-((5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-metoxipiridina

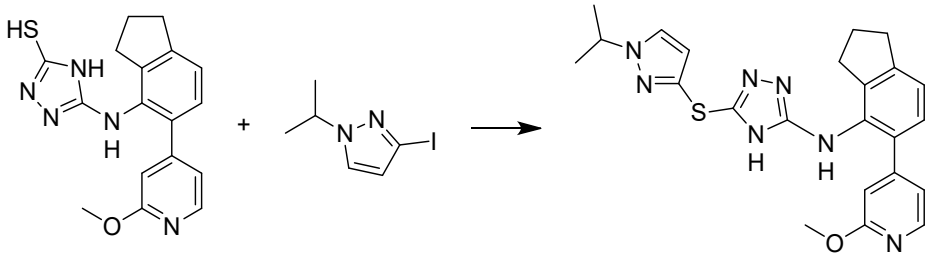


A una solución de 4-(4-((5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-metoxipiridina (**Ejemplo 31**) (15 mg, 33,59 µmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se le agregó *m*-CPBA (13 mg, 67,18 µmol, 85 % en peso en H_2O, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (Waters Xbridge C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 5 %-35 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (1,32 mg, 8,21 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 6,76 (s, 2 H), 4,63-4,56 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,89 (t, 2 H), 2,61 (t, 2 H), 2,01-1,93 (m, 2 H) y 1,40 (d, 6 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 479,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 33: 5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-*N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



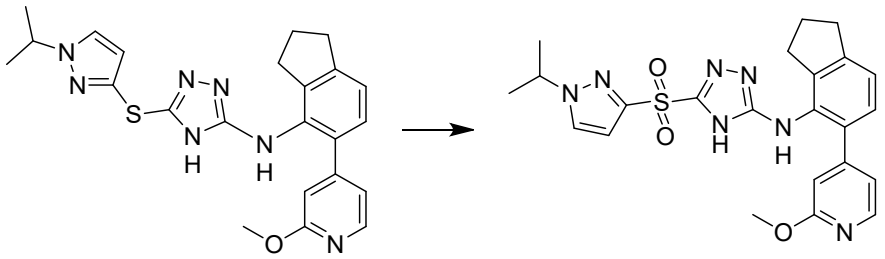
A una solución de 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R6**) (0,1 g, 294,63 µmol, 1 eq) y 3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol (**Intermedio L8**) (62 mg, 265,16 µmol, 0,9 eq) en dioxano (5 mL) se le agregó CuI (112 mg, 589,25 µmol, 2 eq) y *N*^{1},*N*^{2}-dimetiletano-1,2-diamino (519 mg, 5,89 mmol, 20 eq) en N_2. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 horas. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(2 × 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 4:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 69,77 % de rendimiento, 92 % de pureza en LCMS) como un sólido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,26 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,23-7,14 (m, 2 H), 6,91 (d, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,49-4,42 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,92 (t, 2 H), 2,66 (t, 2 H), 2,01-1,96 (m, 2 H) y 1,38 (d, 6 H).

LCMS: m/z 448,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 34: 5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-*N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



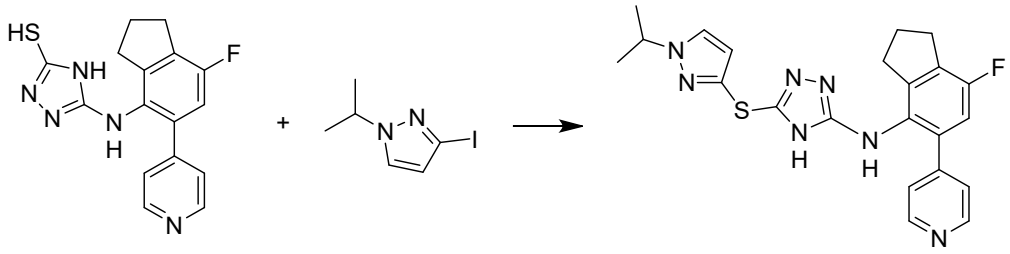
A una solución de 5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-*N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 33**) (0,22 g, 491,56 µmol, 1 eq) en MeOH (3 mL) y H_2O (3 mL) se le agregó oxona (604 mg, 983,12 µmol, 2 eq). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Luego, a la mezcla que antecede se le agregó oxona (604 mg, 983,12 µmol, 2 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 % en agua-MeCN) para proporcionar 200 mg de producto impuro. El producto impuro se disolvió en THF (1 mL). A la solución se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (500 mg), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: A: agua (TFA al 0,1 %); B: MeCN]; B %: 30 %-54 %, 8 min) para proporcionar el compuesto del título (100,34 mg, 34,39 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS, sal de TFA) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,09 (br s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,05 (dd, 2 H), 7,24 (t, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,86 (dd, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 4,65-4,58 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,93 (t, 2 H), 2,57 (t, 2 H), 2,01-1,94 (m, 2 H) y 1,42 (d, 6 H).

LCMS: m/z 480,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 35: *N*-(7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-

il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

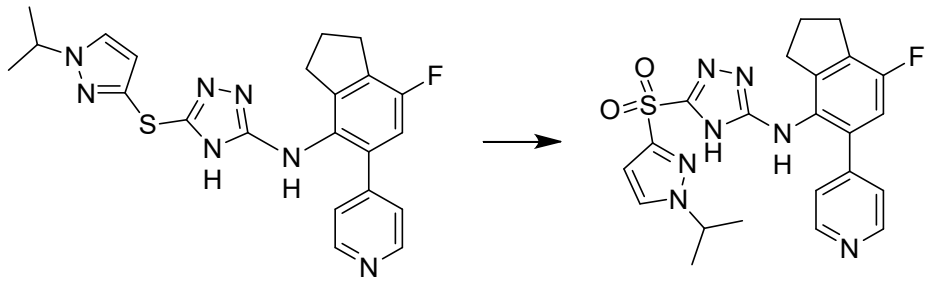


A una mezcla de 5-((7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R8**) (130 mg, 397,09 µmol, 1 eq) y 3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol (**Intermedio L8**) (89 mg, 377,24 µmol, 0,95 eq) en dioxano (5 mL) se le agregó CuI (151 mg, 794,19 µmol, 2 eq) y *N*^{1},*N*^{2}-dimetiletano-1,2-diamino (700 mg, 7,94 mmol, 20 eq) en una parte bajo N_2. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo 10:1 a 1:1 y luego etanol: acetato de etilo 20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 55 % de rendimiento, 79,38 % de pureza en LCMS) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,59 (d, 2 H), 7,49 (d, 1 H), 7,27 (d, 2 H), 6,87 (d, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 5,70 (br s, 1 H), 4,54-4,49 (m, 1 H), 2,90 (t, 2 H), 2,82-2,79 (m, 2 H), 2,20-2,15 (m, 2 H) y 1,54 (d, 6 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 436,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

<u>Ejemplo 36</u>: *N*-(7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



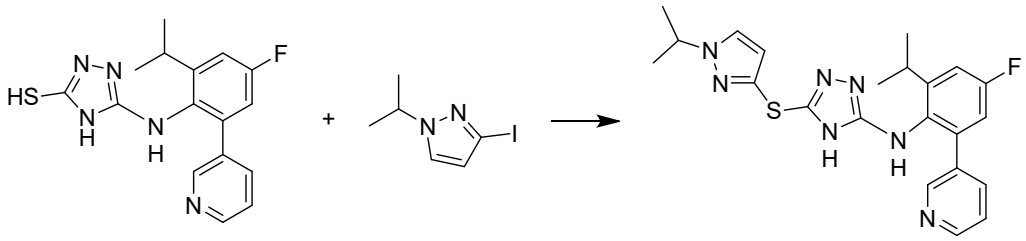
A una mezcla de *N*-(7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 35**) (100 mg, 229,61 µmol, 1 eq) en MeOH (5 mL) y H_2O (5 mL) se le agregó oxona (282 mg, 459,22 µmol, 2 eq) en una parte a 25 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 26 horas. Se agregó oxona (282 mg, 459,22 µmol, 2 eq) a la mezcla que antecede y la mezcla de reacción resultante se continuó durante 24 horas. Finalmente, se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (291 mg, 1,15 mmol, 5 eq) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción

se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (TFA al 0,1 % en agua-MeCN) y luego se purificó adicionalmente mediante HPLC prep (columna: Waters Xbridge C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 3 %-33 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (13,87 mg, 12 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,78 (br s, 1 H), 8,48 (dd, 2 H), 8,02 (d, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 7,07 (d, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 4,64-4,57 (m, 1 H), 2,96 (t, 2 H), 2,65 (t, 2 H), 2,06-2,02 (m, 2 H) y 1,41 (d, 6 H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 468,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

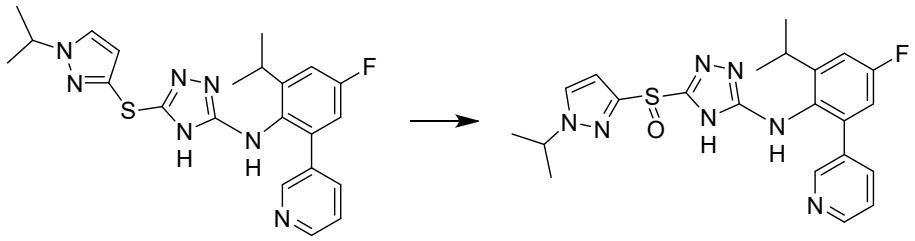
Ejemplo 37: *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



A una solución de 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R10**) (10 mg, 30,36 µmol, 1 eq) en dioxano (1 mL) se le agregó 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol (**Intermedio L8**) (6 mg, 27,32 µmol, 0,9 eq), *N*^{1},*N*^{2}-dimetiletano-1,2-diamina (53 mg, 607,17 µmol, 20 eq) y CuI (11 mg, 60,72 µmol, 2 eq). Luego, la mezcla se agitó a 5 °C durante 5 minutos. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12 mg, en bruto) como un aceite amarillo.

LCMS: m/z 438,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

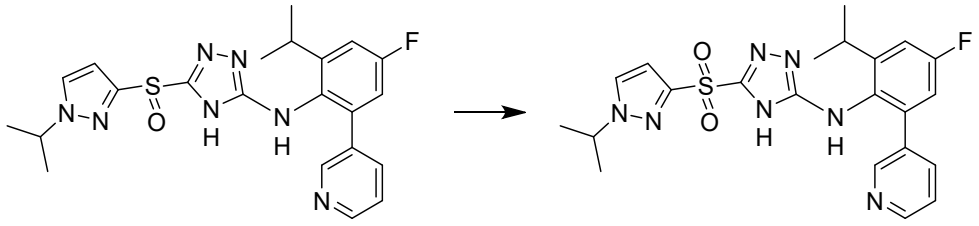
Ejemplo 38: *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)sulfinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



A una solución de *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 37**) (10 mg, 22,86 µmol, 1 eq) en MeOH (0,5 mL) y H_2O (0,5 mL) se le agregó oxona (28 mg, 45,71 µmol, 2 eq). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 50 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Luna C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 %); B: MeCN]; B %: 20 %-50 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (2 mg, 20,8 % de rendimiento en dos etapas, 81 % de pureza en LCMS) como un aceite amarillo.

LCMS: m/z 454,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

<u>Ejemplo 39</u>: *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

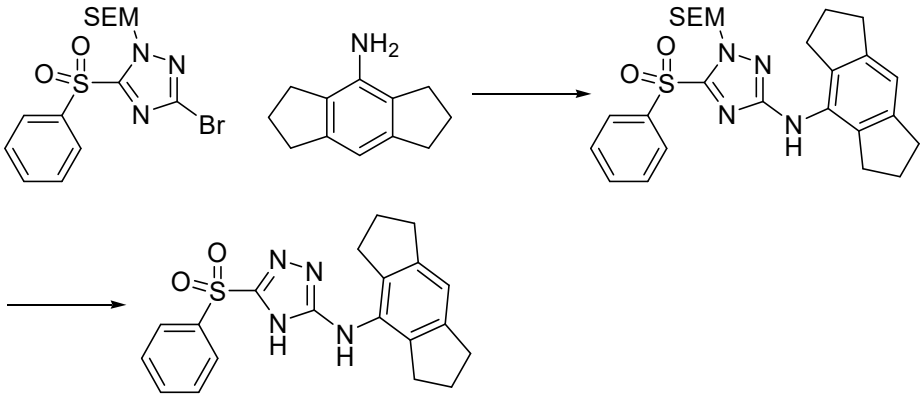


A una solución de *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-3-il)fenil)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)sulfinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (2 mg, 3,57 µmol, 1 eq) en MeOH (0,5 mL) y H_2O (0,5 mL) se le agregó oxona (4 mg, 7,14 µmol, 2 eq). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 13 horas. A la mezcla se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2 mg, 10,72 µmol, 3 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 40 minutos. La mezcla se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 %); B: MeCN]; B %: 18 %-48 %, 10 minutos) para proporcionar el compuesto del título (520 µg, 30,38 % de rendimiento, 98 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,51 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,85-7,80 (m, 2 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 4,65-4,58 (m, 1 H), 3,23-3,20 (m, 1 H), 1,50 (d, 6

H) y 1,19 (d, 6 H). No se observaron dos protones intercambiables.
LCMS: m/z 470,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 40: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina

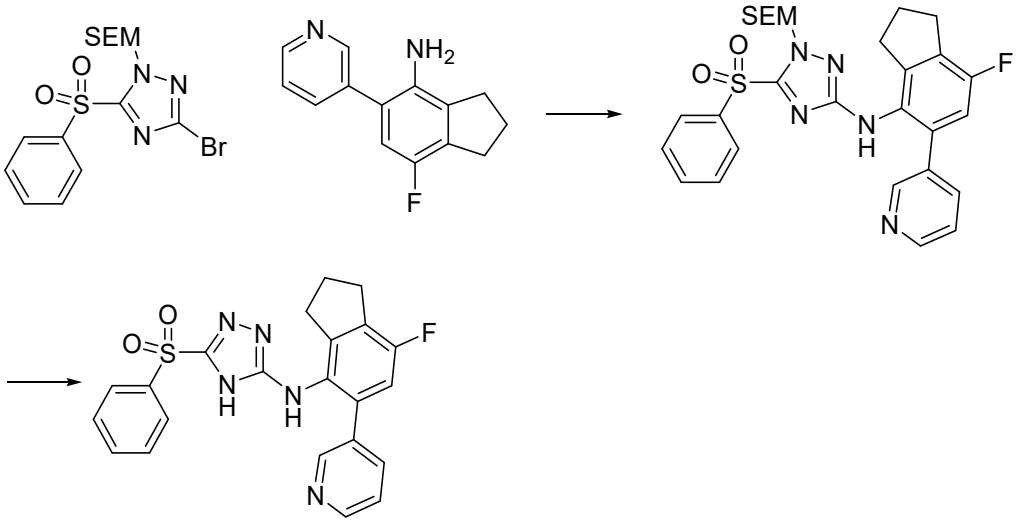


Etapa A: Un vial secado al horno se cargó con 3-bromo-5-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol (**Intermedio A1**) (250 mg, 0,60 mmol), K_2CO_3 (132 mg, 0,96 mmol), Pd-175 (46,6 mg, 0,060 mmol), 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina (114 mg, 0,66 mmol) y dioxano (4 mL). La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (30 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (30 mL). La fase orgánica se separó, se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (136 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco pálido.
LCMS m/z 511,2 $(M+H)^+$ (ES^+).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,54 - 3,51 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,88 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 0,84-0,76 (m, 2H), -0,06 (s, 9H), 2 x CH_2 ocultado por pico de DMSO.

Etapa B: Se disolvió *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (50 mg, 0,098 mmol) en DCM (2 mL) y se agregó TFA (1 mL).La reacción se agitó a TA durante 30 minutos antes de concentrarse al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep básica (MeCN al 5-50 % en agua) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco pálido.
LCMS m/z 381,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,77 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,80 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,92 (p, J = 7,4 Hz, 4H). 2 x CH_2 ocultados por el pico de DMSO.

Ejemplo 41: *N*-(7-fluoro-5-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina



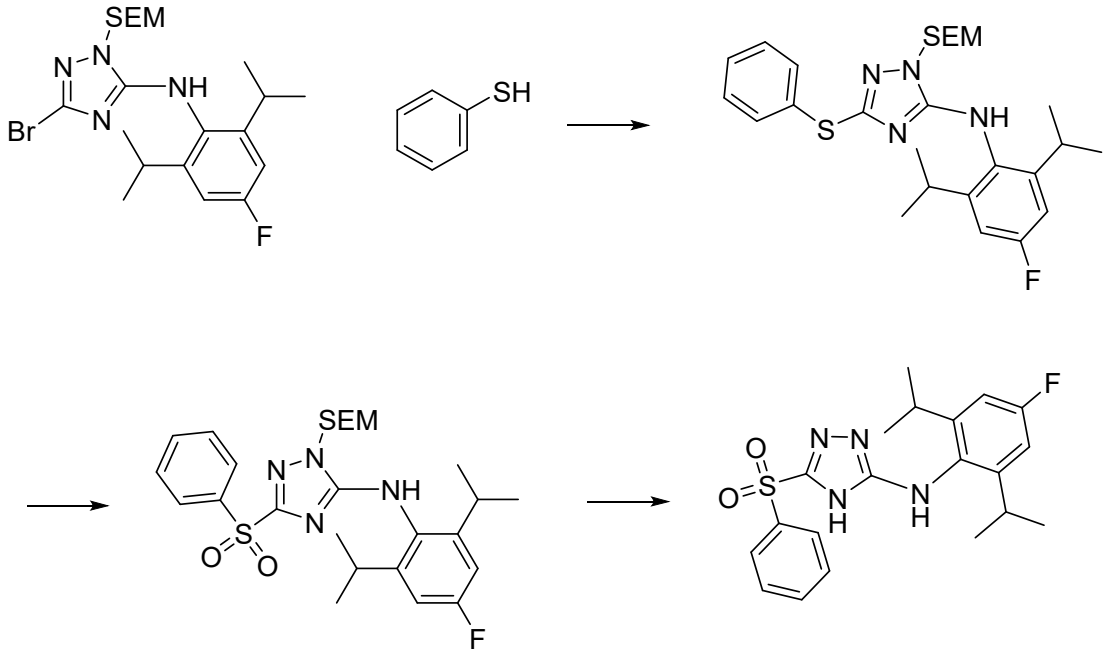
Etapa A: Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 40, Etapa A**) a partir de 3-bromo-5-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A1**) y 7-fluoro-5-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C3**) para proporcionar *N*-(7-fluoro-5-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (29,7 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido marrón claro.

Etapa B: *N*-(7-fluoro-5-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (29,7 mg, 0,047 mmol) se agitó con SCX (300 mg) en MeCN/H_2O durante 5 horas. El SCX se filtró y se lavó con MeOH (30 mL), y el producto se eluyó con NH_3 0,7 M en MeOH (30 mL). La fase de amoníaco se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (MeCN al 20-50 % en agua) para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 1 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco pálido.

LCMS m/z 436,1 $(M+H)^+$ (ES^+); 434,0 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,92 (br s, 1H), 8,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,04 (p, J = 7,6 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 42: *N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-3-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



Etapa A: A 3-bromo-*N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Intermedio B1**) (1,82 g, 3,86 mmol), bencenotiol (0,436 mL, 4,25 mmol), K_2CO_3 (0,854 g, 6,18 mmol) y Pd-175 (0,302 g, 0,386 mmol) a TA se le agregó 1,4-dioxano (40 mL). La mezcla resultante se desgasificó con N_2 y después se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (lavando con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g, 0-20 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar una mezcla de material inicial y producto. La mezcla se volvió a someter a las condiciones de reacción mediante la adición de bencenotiol (0,43 mL, 4,22 mmol), K_2CO_3 (849 mg, 6,14 mmol), Pd-175 (300 mg, 0,384 mmol) y dioxano (80 mL). La mezcla de reacción se purgó con N_2 y se calentó hasta 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (lavando con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, 0-20 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar *N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-3-(feniltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (166 mg, 8 % de rendimiento) como un aceite amarillo y 1 g de una mezcla 1:1 de 3-bromo-*N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina y *N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-3-(feniltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: A la mezcla 1:1 obtenida anteriormente en DCM (20 mL) se le agregó m-CPBA

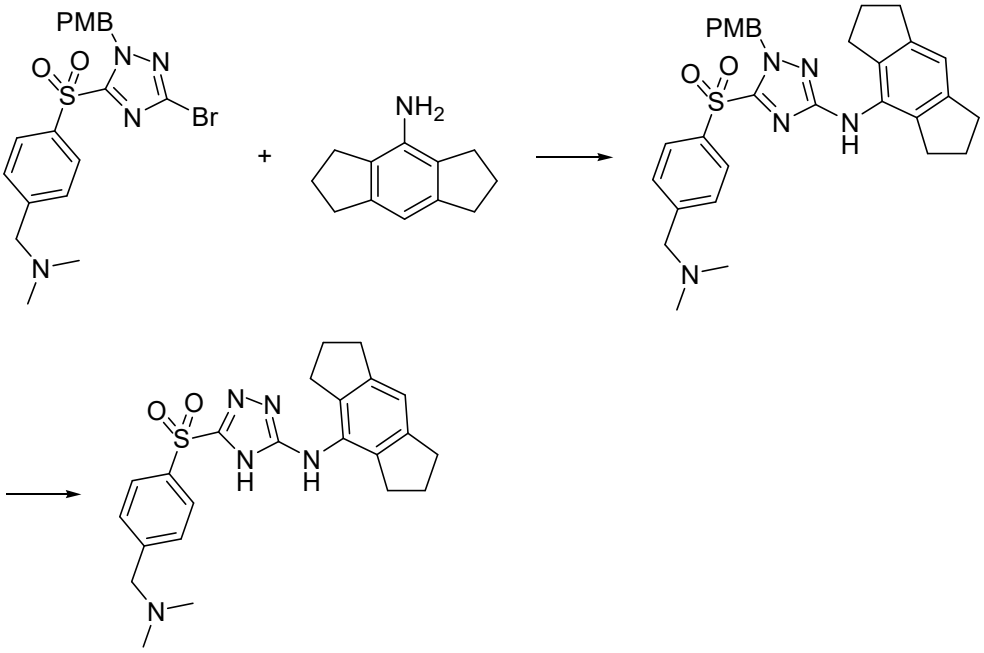
(0,172 g, 0,999 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos antes de calentarla hasta TA. Se agregaron tres partes adicionales de m-CPBA (0,172 g, 0,999 mmol) después de 1,5 horas, 5 horas y 20 horas, respectivamente. La reacción se agitó durante 4 horas y se inactivó con Na_2SO_3. La solución se extrajo con DCM (2 x 40 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL), se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla de *N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-3-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina y 3-bromo-*N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (57:43, 1,0 g) como un sólido amarillo.

Etapa C: La mezcla que antecede se disolvió en DCM (4 mL) y TFA (2 mL) y se agitó durante 5 horas. La reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc/isohexano 0-50 %) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 9 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco pálido.

LCMS m/z 403,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 401,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,96 (sept, J = 6,8 Hz, 2H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 12H).

Ejemplo 43: 5-((4-((dimetilamino)metil)fenil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



Etapa A: Se cargó Pd-175 (69,3 mg, 0,089 mmol), K_2CO_3 molido (131 mg, 0,945 mmol), 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina (113 mg, 0,650 mmol) y 1-(4-((3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (**Intermedio A2**) (275 mg, 0,591 mmol) en un recipiente de reacción y se purgaron con N_2. Se agregó 1,4-dioxano (10 mL), la reacción se desgasificó con N_2 durante 10 minutos y se agitó a 75 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se agregó DCM (2 mL) y la mezcla se cargó en una columna de SCX (10 g). La columna se lavó con MeOH/DCM (1:1, 50 mL) y el producto se eluyó con amoníaco 0,7 M en MeOH (70 mL). La solución de amoníaco se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, 0-10 % de (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar 5-((4-((dimetilamino)metil)fenil)-sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (160 mg, 39 % de rendimiento) como un aceite anaranjado.

LCMS m/z 558,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

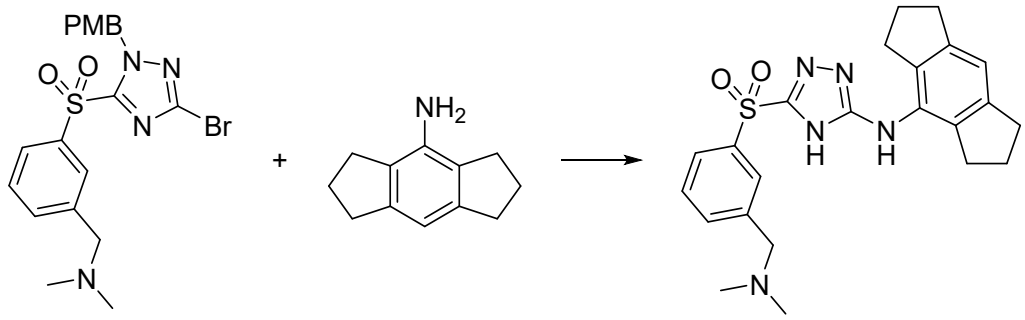
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,41 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,16 (s, 6H), 1,82 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H).

Etapa B: Se disolvió 5-((4-((dimetilamino)metil)fenil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (160 mg, 0,287 mmol) en TFA (4 mL) y se agitó a 70 °C durante 4 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se absorbió en DCM (30 mL) y se lavó con agua (30 mL). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (MeCN al 20-50 % en agua) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 438,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,2 (br s, 1H) 8,99 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,02 (br s, 2H), 2,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,92 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H). 2 x CH_2 ocultados por el pico de DMSO-*d6*. 2 x CH_3 ocultados por el pico de agua en DMSO-d_6.

Ejemplo 44: 5-((3-((dimetilamino)metil)fenil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

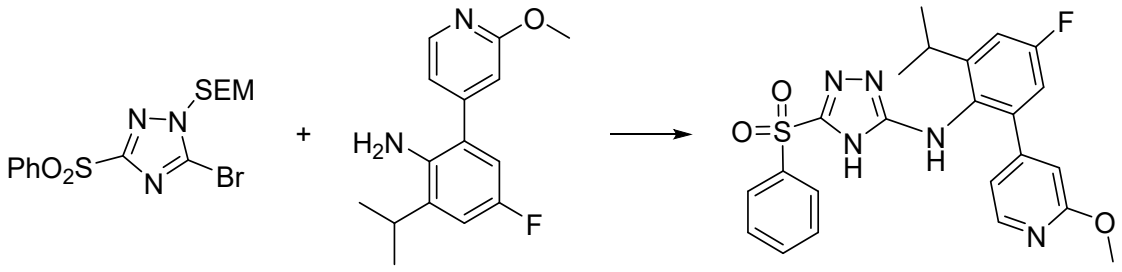


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((4-((dimetilamino)metil)-fenil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 43**) a partir de 1-(3-((3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (**Intermedio A3**) para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 438,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 436,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,19 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,04 (br s, 2H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,91 (p, J = 7,4 Hz, 4H). 2 x CH_2 superpuestos con pico de DMSO-d_6, 2 x CH_3 superpuestos con pico de agua en DMSO-d_6.

Ejemplo 45: *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-3-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



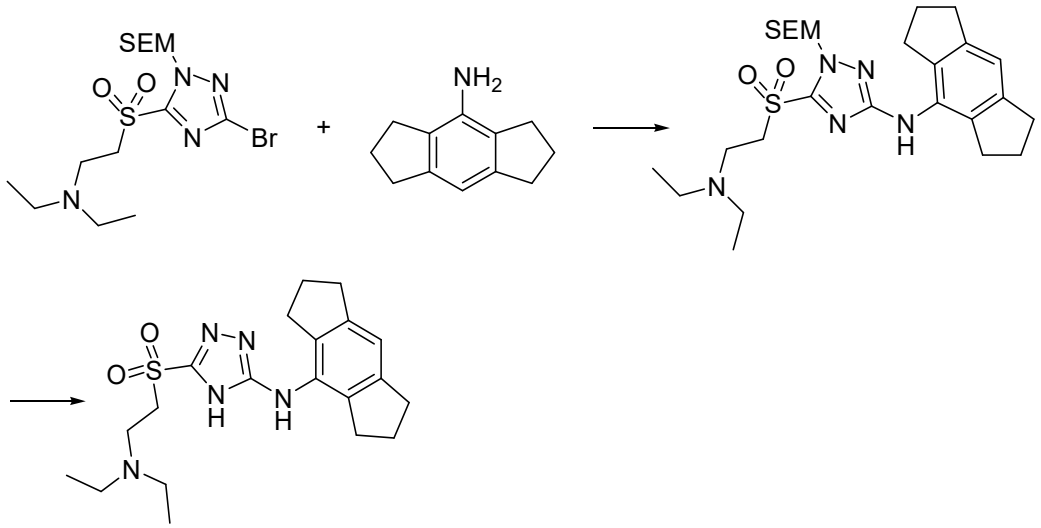
A una solución agitada enfriada con hielo de 5-bromo-3-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A4**) (110 mg, 0,263 mmol) y 4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)anilina (**Intermedio C2**) (137 mg, 0,526 mmol) en THF (1 mL) en N_2 se le agregó LiHMDS (1 M en THF, 0,526 mL, 0,526 mmol) por goteo. La reacción se agitó a TA durante 2 horas y se inactivó mediante adición lenta de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-50 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-3-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (133 mg, 81 % de rendimiento) como un

sólido marrón pálido. El material se agitó luego con SCX (1,4 g) en MeCN/H_2O (3:1, 25 mL) durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó mediante HPLC prep básica (MeCN al 35-65 % en agua) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 10 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido tostado pálido.

LCMS m/z 468,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 466,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,86 (br s, 1H), 7,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 10,0, 2,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 46: 5-((2-(dietilamino)etil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



Etapa A: Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 40, Etapa A**) a partir de 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dietiletanamina (**Intermedio A5**) y 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina para proporcionar 5-((2-(dietilamino)etil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (0,10 g, 50 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS m/z 534,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 532,0 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,67 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,65 - 3,59 (m, 2H), 2,87 - 2,76 (m, 6H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,36 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 1,94 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 0,91 - 0,79 (m, 8H), -0,04 (s, 9H).

Etapa B: Se agregó TFA (0,5 mL) a una solución de 5-((2-(dietilamino)etil)sulfonil)-*N*-

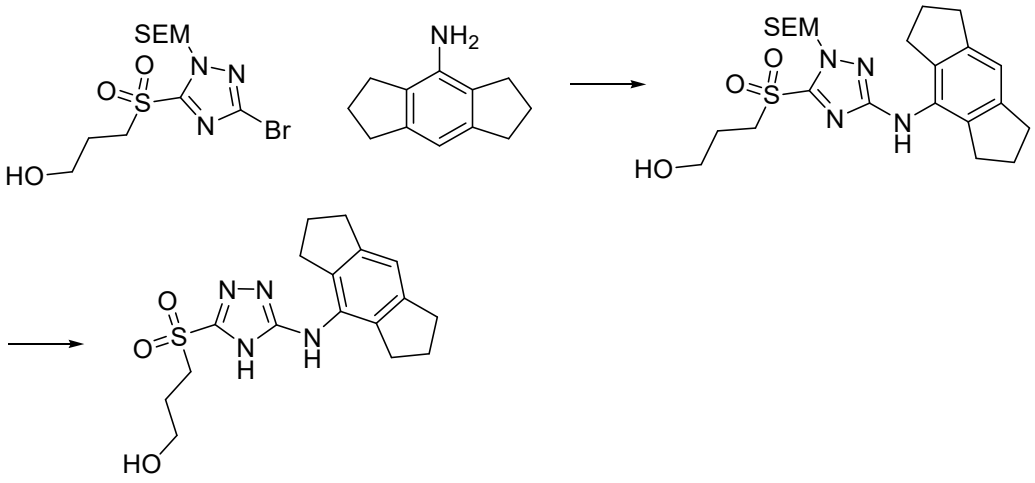
(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (45 mg, 0,084 mmol) en DCM (2 mL) a TA y la reacción se agitó durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en Et_2NH (1 mL) y se agitó a TA durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 4 g, 0-10 %, luego 0-2 % (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido verde pálido.

LCMS m/z 404,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 402,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (a 363 K, DMSO-d_6) δ 8,07 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,37 – 3,31 (m, 2H), 2,87 - 2,71 (m, 6H), 2,61 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,39 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 1,95 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

^{1}H NMR (a 293 K, DMSO-d_6) amplio espectro: δ 7,04 - 6,74 (m, 1H), 2,88 - 2,67 (m, 6H), 2,69 - 2,55 (m, 4H), 2,39 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 2,01 - 1,83 (m, 4H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 6H). Señal de CH_2 ocultada por la señal de DMSO, no se observaron 2 señales intercambiables.

Ejemplo 47: 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propan-1-ol



Etapa A: Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 40, Etapa A**) a partir de 3-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (**Intermedio A6**) y 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina para proporcionar 3-((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (285 mg, 44 % de rendimiento) como un aceite marrón.

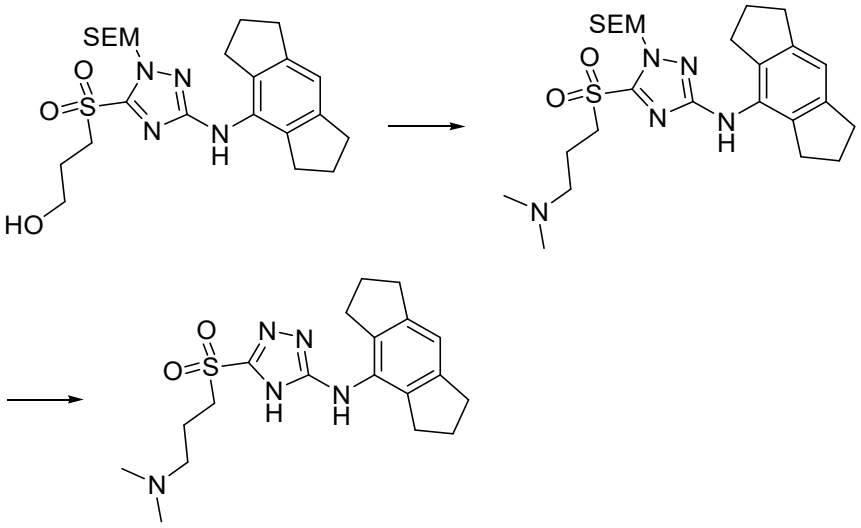
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 4H), 3,50 - 3,45 (m, 2H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,95 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 0,90 - 0,83 (m, 2H), -0,03 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable.

Etapa B: Se disolvió 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propan-1-ol (30 mg, 0,061 mmol) en MeCN (2 mL) y agua (0,1 mL). Se agregó SCX (300 mg) y la reacción se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con MeOH (5 mL), se filtró y se lavó con MeOH (5 mL). El solvente se evaporó al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-10 % (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

LCMS m/z 363,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 361,0 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,08 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,68 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,36 - 3,33 (m, 2H asumido, ocultado por pico de agua), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,82 - 1,73 (m, 2H).

Ejemplo 48: 5-((3-(dimetilamino)propil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



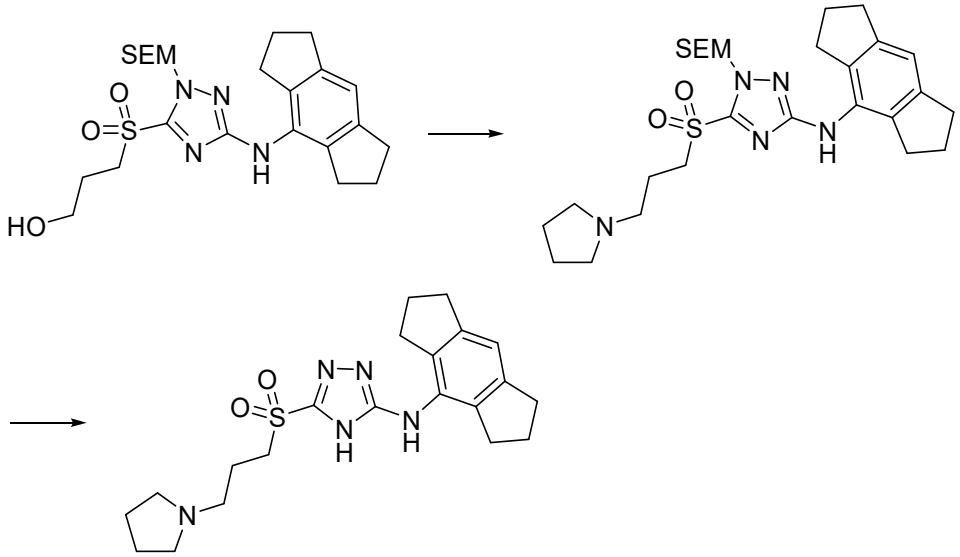
Se disolvió 3-((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (**Ejemplo 47, Etapa A**) (0,25 g, 0,507 mmol) en THF (2 mL) y se agregó DIPEA (0,133 mL, 0,759 mmol). La reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregó MsCl (0,046 mL, 0,596 mmol) por goteo y la reacción se agitó durante 2 horas. Se agregó KI (9 mg, 0,054 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 2,71 mL, 5,42 mmol) y la reacción se calentó hasta 60 °C durante 20 horas. Se agregó una parte adicional de dimetilamina (2 M en THF, 1,36 mL, 2,71 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, la reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se hizo pasar a través de una columna de SCX (5 g, eluyendo con 7 N NH_3 in MeOH) y la solución

de amoníaco se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (MeCN al 10-40 % en agua) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 390,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 - 2,62 (m, 6H), 2,34 (s, 6H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,86 (p, J = 7,2 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 49: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(pirrolidin-1-il)propil)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

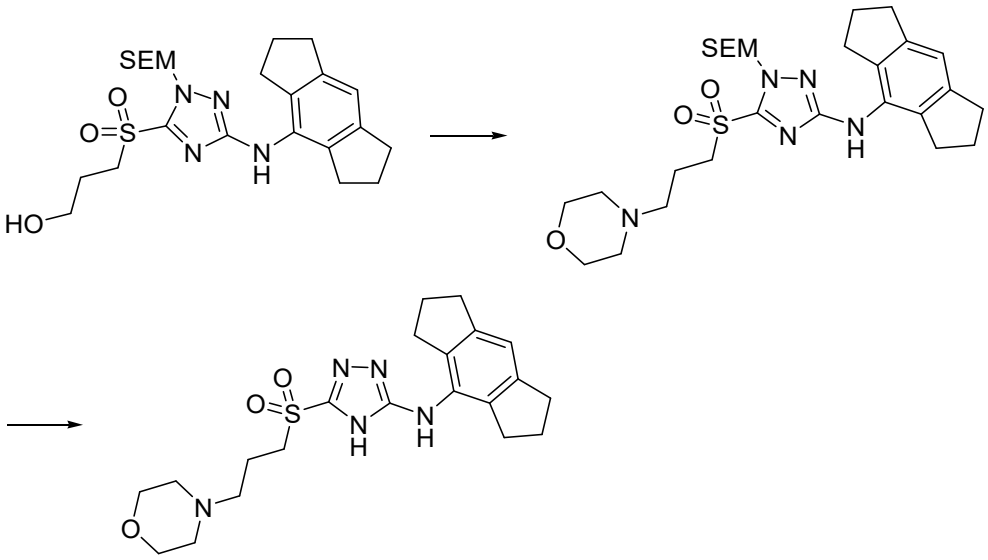


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((3-(dimetilamino)propil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 48**) a partir de 3-((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (**Ejemplo 47, Etapa A**) y pirrolidina para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 416,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 2H asumido, ocultado por pico de agua), 2,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,37 - 2,35 (m, 4H), 1,98 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,81 - 1,75 (m, 2H), 1,67 - 1,64 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 50: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-morfolinopropil)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

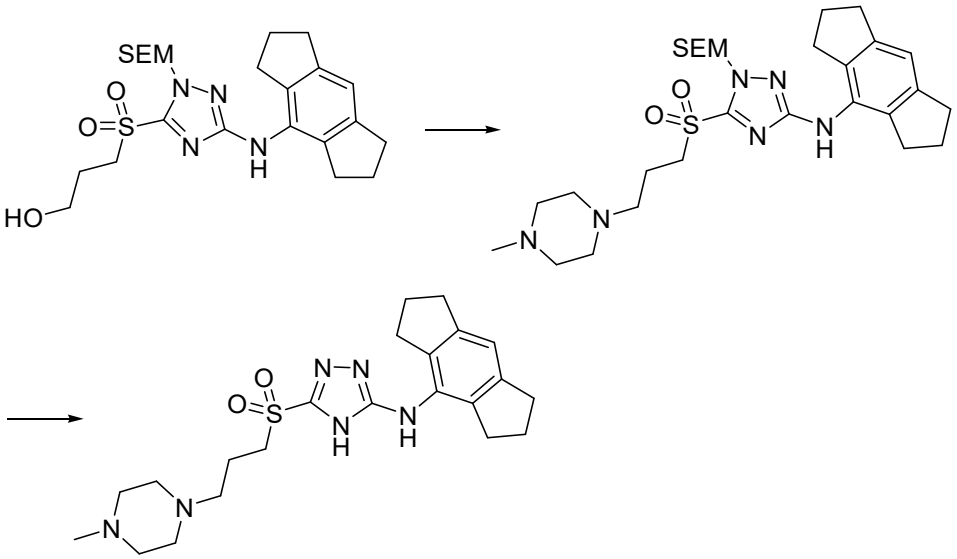


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((3-(dimetilamino)propil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 48**) a partir de 3-((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (**Ejemplo 47, Etapa A**) y morfolina para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 432,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,66 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,53 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,36 - 3,32 (m, 2H asumido, ocultado por pico de agua), 2,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,27 (app br s, 4H), 1,97 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,81 - 1,75 (m, 2H).

Ejemplo 51: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

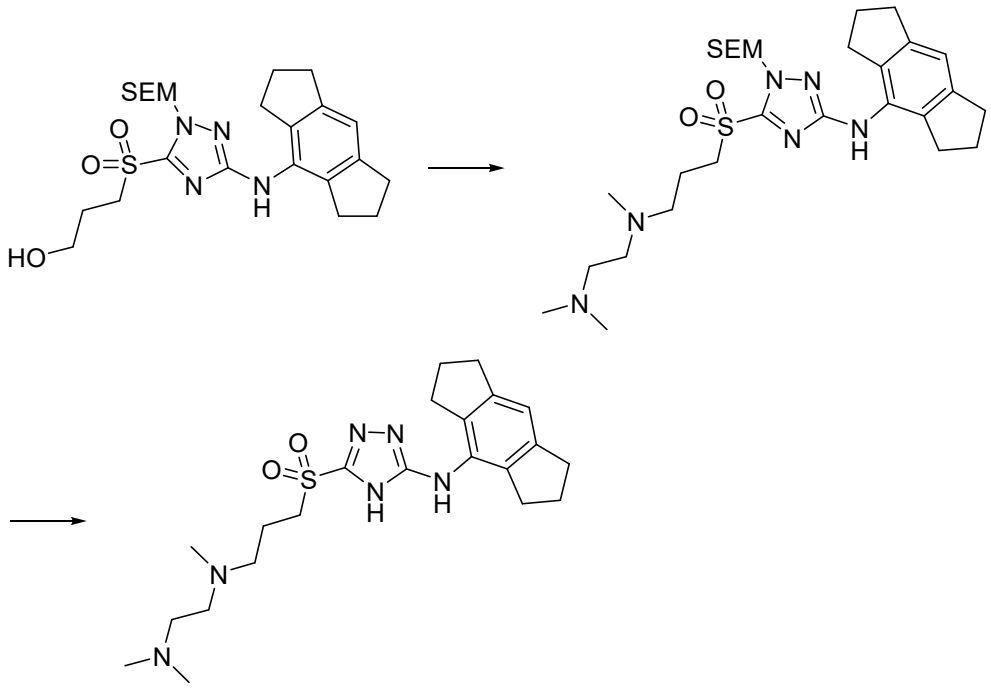


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((3-(dimetilamino)propil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 48**) a partir de 3-((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (**Ejemplo 47, Etapa A**) y 1-metilpiperazina para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 445,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,06 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,36 – 3,29 (m, 2H asumido, ocultado por pico de agua), 2,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,33 - 2,28 (m, 10H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,76 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H).

Ejemplo 52: *N*^{1}-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propil)-*N*^{1},*N*^{2},*N*^{2}-trimetiletano-1,2-diamina

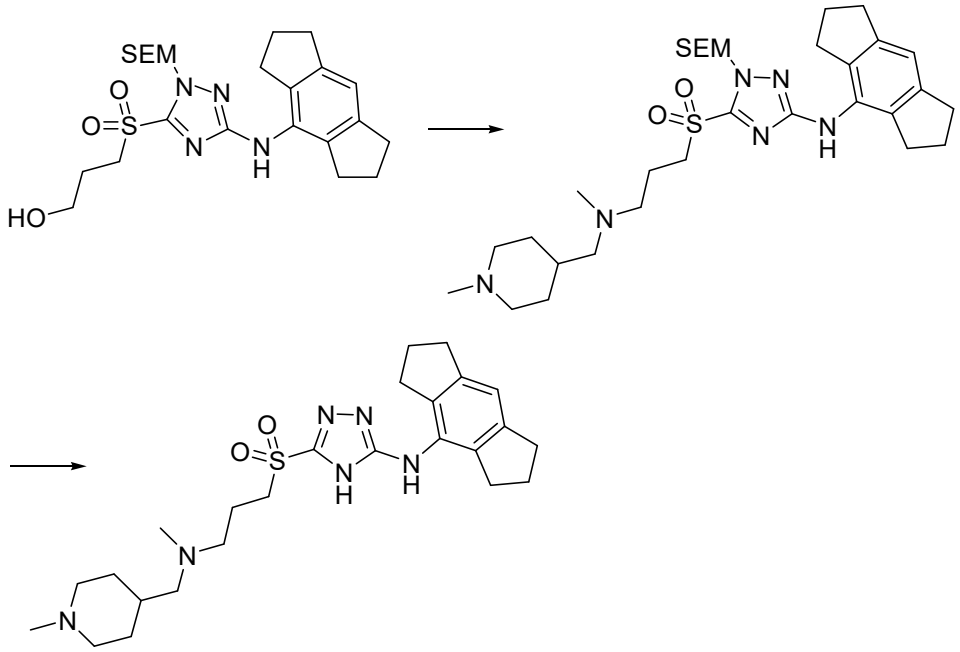


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((3-(dimetilamino)propil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 48**) a partir de 3-((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (**Ejemplo 47, Etapa A**) y *N*^{1},*N*^{1},*N*^{2}-trimetilethan-1,2-diamina para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 447,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,84 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,38 - 2,29 (m, 6H), 2,13 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,96 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,76-1,71 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 53: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(metil((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)propil)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

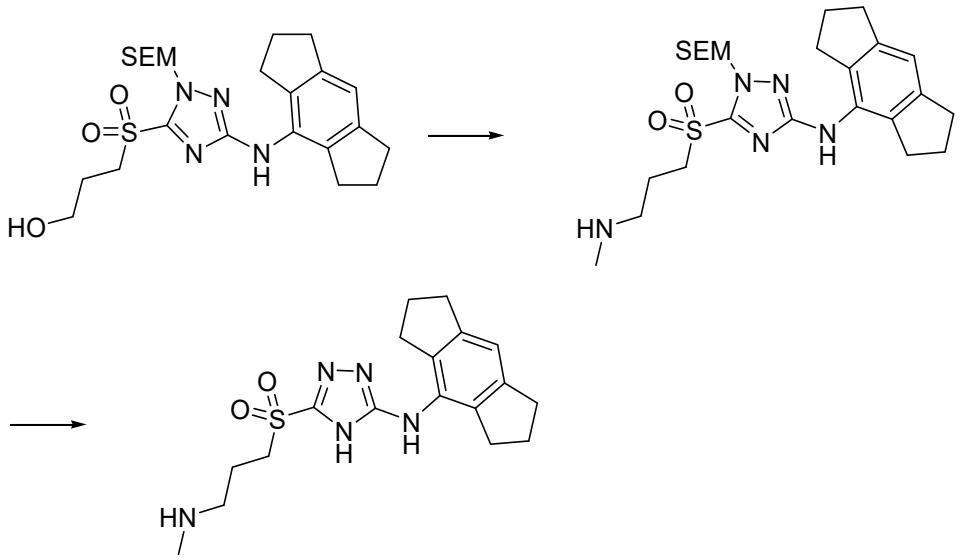


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((3-(dimetilamino)propil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 48**) a partir de 3-((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (**Ejemplo 47, Etapa A**) y *N*-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)metanamina para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 487,5 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,73 - 2,71 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,97 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,85 - 1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,71 (m, 2H), 1,61 - 1,59 (m, 2H), 1,37 - 1,33 (m, 1H), 1,08 - 1,00 (m, 2H). Un CH_2 ocultado por el pico de DMSO, no se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 54: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(metilamino)propil)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

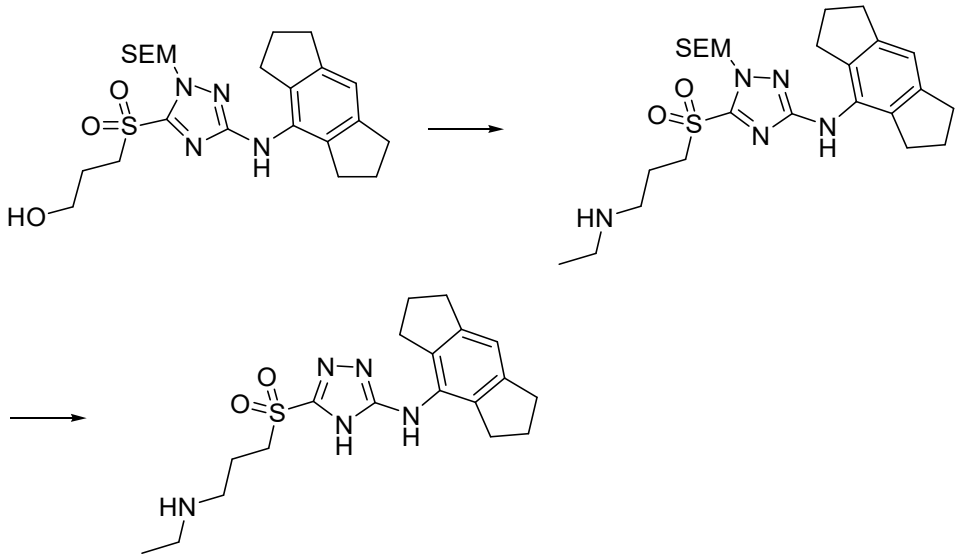


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((3-(dimetilamino)propil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 48**) a partir de 3-((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (**Ejemplo 47, Etapa A**) y metilamina (2 M en THF) para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 376,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 2,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,63 - 2,58 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,78 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 55: 5-((3-(etilamino)propil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



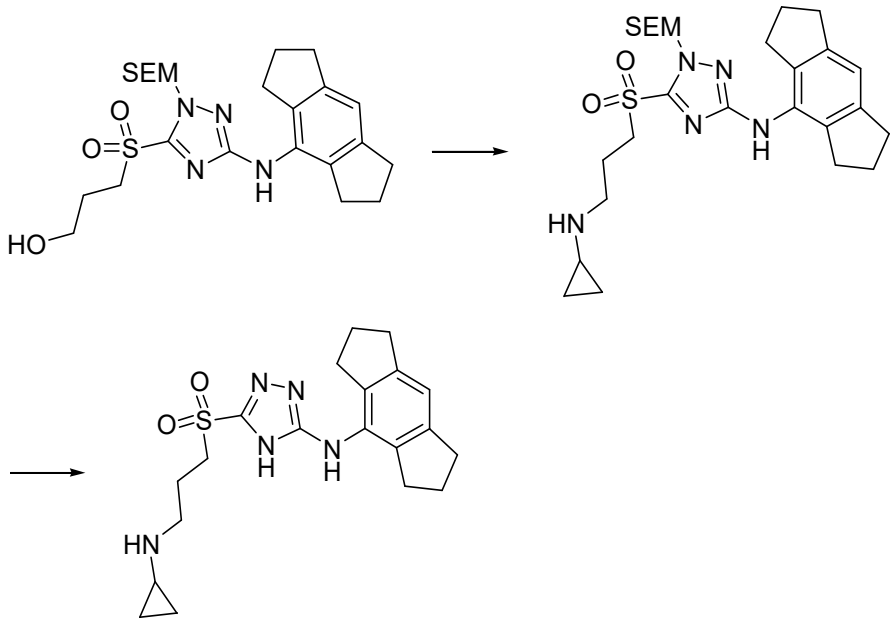
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((3-(dimetilamino)propil)sulfonil)-*N*-

(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 48**) a partir de 3-((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (**Ejemplo 47, Etapa A**) y etilamina (2 M en THF) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 390,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 2H), 2,85 - 2,76 (m, 6H), 2,71 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,35 (s, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 6H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 56: 5-((3-(ciclopropilamino)propil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



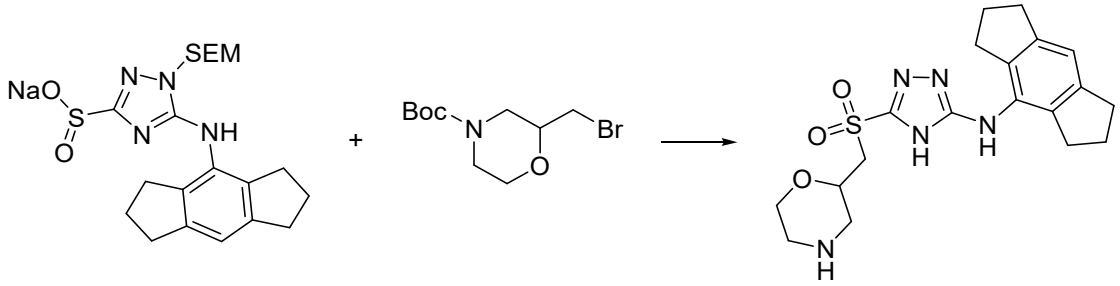
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((3-(dimetilamino)propil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 48**) a partir de 3-((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)propan-1-ol (**Ejemplo 47, Etapa A**) y ciclopropanamina para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 402,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 2H asumido, ocultado por pico de agua), 2,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,70 - 2,69 (m, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,08 (app. br. s, 1H), 1,97 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 0,41 – 0,35 (m, 2H), 0,28 – 0,21 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 57: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((morfolin-2-ilmetil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-

triazol-5-amina

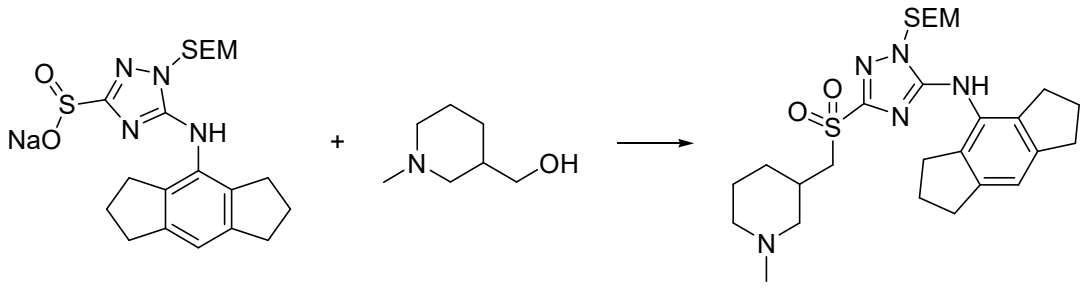


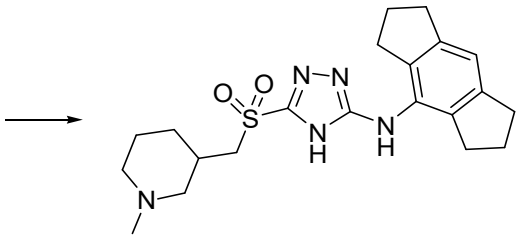
Se disolvió 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) (200 mg, 0,438 mmol) en DMF (2 mL) y se agregó 2-(bromometil)morfolino-4-carboxilato de terc-butilo (123 mg, 0,438 mmol), Cs_2CO_3 (143 mg, 0,438 mmol) y KI (7,3 mg, 0,044 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 16 horas y luego hasta 100 °C y se agitó durante 4 horas. La reacción se diluyó con NaOH (ac) 2 M (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto bruto se disolvió en HCl (4 M en dioxano, 1,4-dioxano, 2 mL) y se agitó durante 16 horas a TA. Los volátiles se evaporaron y el producto se purificó mediante HPLC prep ácida (35-65 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 404,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 14,8, 4,5 Hz, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 3H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,83 (m, 5H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,64 (m, 5H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 58: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(((1-metilpiperidin-3-il)metil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



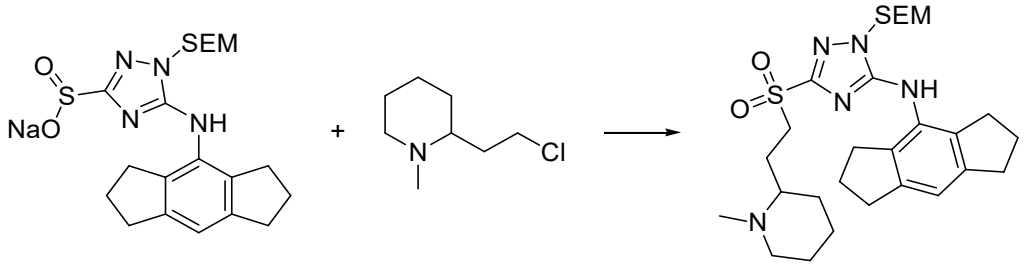


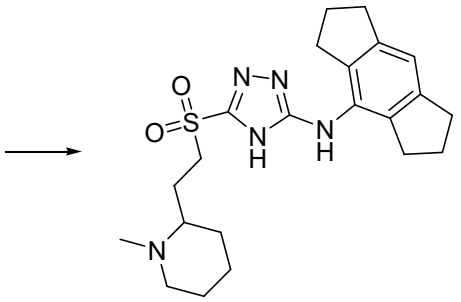
Se disolvió (1-metilpiperidin-3-il)metanol (60 mg, 0,464 mmol) en THF (2 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó DIPEA (0,116 mL, 0,665 mmol), seguido por MsCl (0,038 mL, 0,488 mmol) y la reacción se calentó lentamente hasta TA, luego se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (1 mL) y se agregó a una suspensión de KI (10 mg, 0,060 mmol) y 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) (0,2 g, 0,438 mmol) en DMSO (1 mL). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas, luego a 80 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó con NaOH 2 M (3 mL) y agua (6 mL) y se extrajo luego con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en HCl (4 M en dioxano, 0,016 mL, 0,443 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 3 % de rendimiento) como un polvo blanco.

LCMS m/z 416,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 414,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,90-2,73 (m, 5H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H) 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 1H) 1,49-1,38 (m, 1H), 1,17-1,05 (m, 1H). Un CH_3 y un CH_2 ocultados por solvente.

Ejemplo 59: *N*-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)-3-((2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



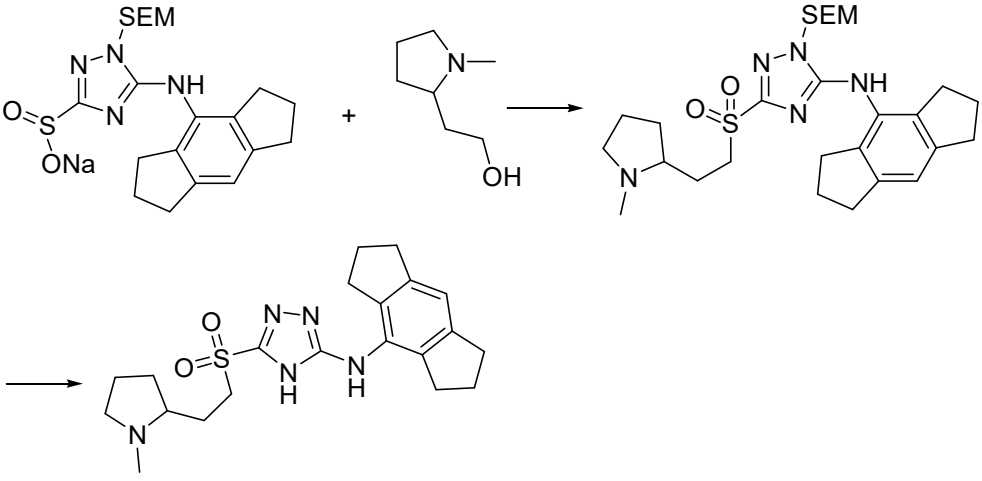


Se disolvió 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) (200 mg, 0,438 mmol), Cs_2CO_3 (150 mg, 0,460 mmol) y KI (10 mg, 0,060 mmol) en DMSO (2 mL) y se agregó 2-(2-cloroetil)-1-metilpiperidina (80 mg, 0,495 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas y luego se diluyó con NaOH acuoso 1 M (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en HCl (4 M en dioxano, 4 mL, 16 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 2 % de rendimiento) como un polvo blanco.

LCMS m/z 430,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 428,4 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,84 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,37 (p, J = 1,9 Hz, 1H), 1,98 (p, J = 7,3 Hz, 4H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,69-1,20 (m, 8H). Un CH_3 y un CH_2 ocultados por solvente.

Ejemplo 60: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



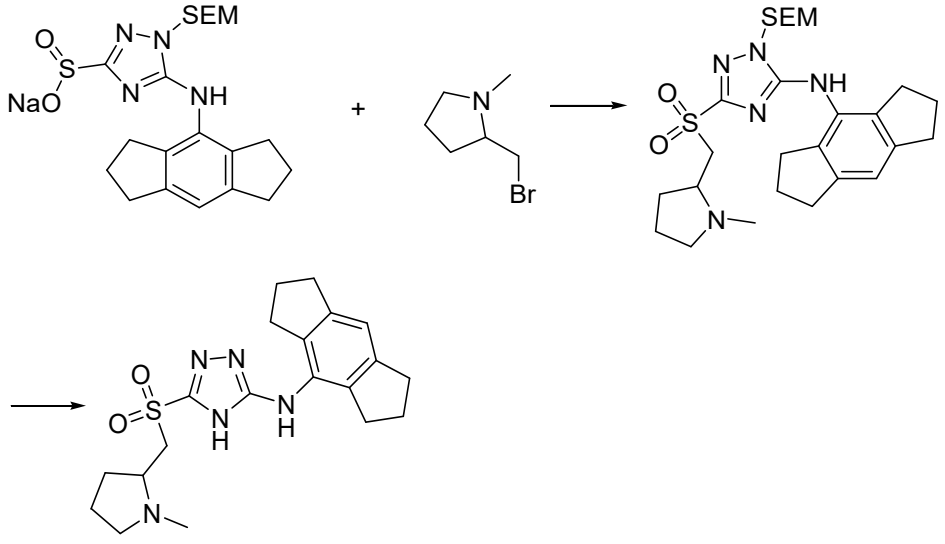
Se disolvió 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanol (0,340 g, 2,63 mmol) en THF (2 mL). A esto se le agregó *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,732 mL, 4,20 mmol) seguida por MsCl (0,244

mL, 3,15 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta TA, se agitó durante 4 horas y luego se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL) y se extrajo con DCM (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1 mL) y se agregó a una suspensión de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) (400 mg, 0,876 mmol) y KI (20 mg, 0,120 mmol) en DMSO (1 mL). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas, luego se diluyó con NaOH acuoso 1 M (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-5 % de MeOH/DCM) para proporcionar *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina como un aceite incoloro. Luego se disolvió en HCl (4 M en dioxano, 4 mL, 16 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 3 % de rendimiento) como un polvo blanco.

LCMS m/z 416,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 414,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,32 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 4H), 1,98 (p, J = 7,3 Hz, 4H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 3H), 1,42-1,33 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.

<u>Ejemplo 61</u>: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(((1-metilpirrolidin-2-il)metil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



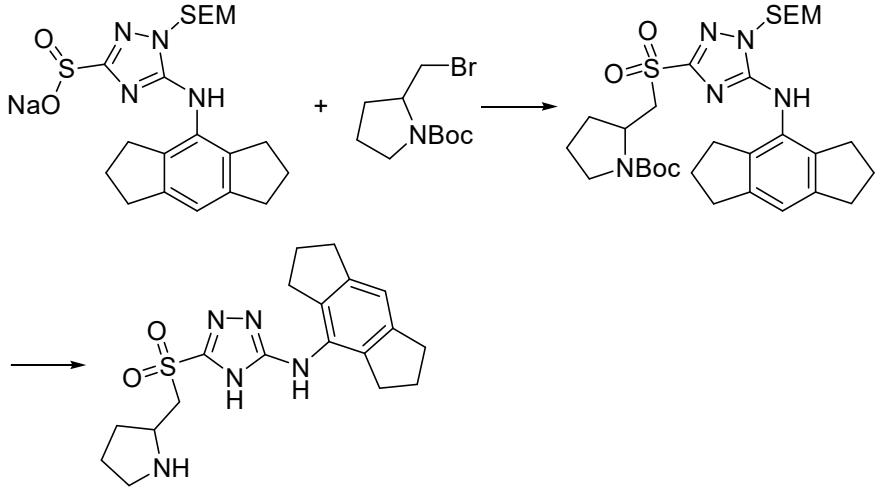
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-

4-il)-3-((2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 59**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) y bromhidrato de 2-(bromometil)-1-metilpirrolidina para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 402,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 400,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,1-2,04 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 5H), 1,71-1,47 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable. Un CH2 ocultado por el pico de agua.

Ejemplo 62: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((pirrolidin-2-ilmetil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

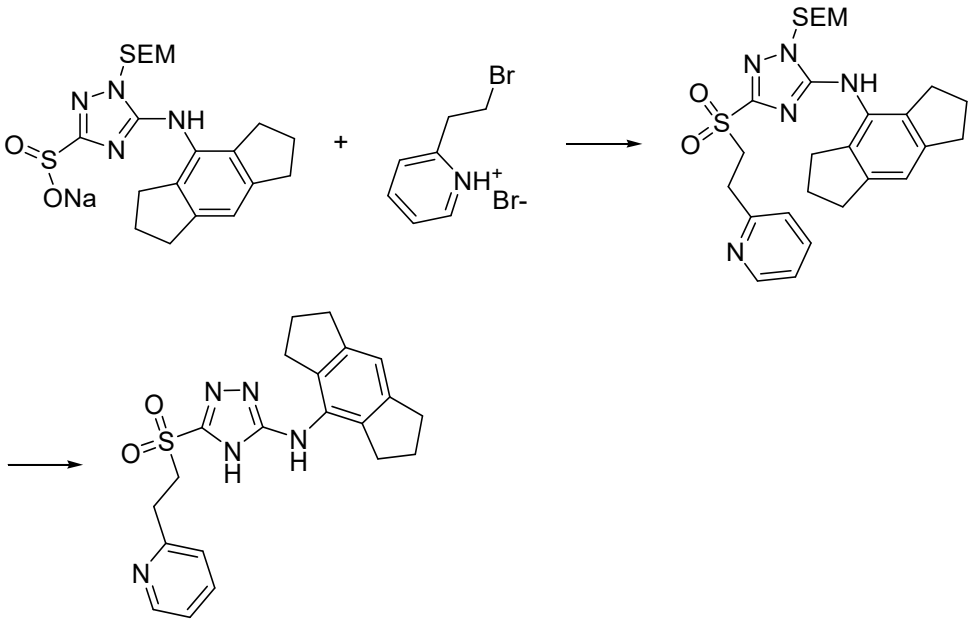


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 59**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) y 2-(bromometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 12 % de rendimiento) como un polvo blanco.

LCMS m/z 388,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 386,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,79-3,66 (m, 3H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,07-1,91 (m, 5H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 63: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((2-(piridin-2-il)etil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

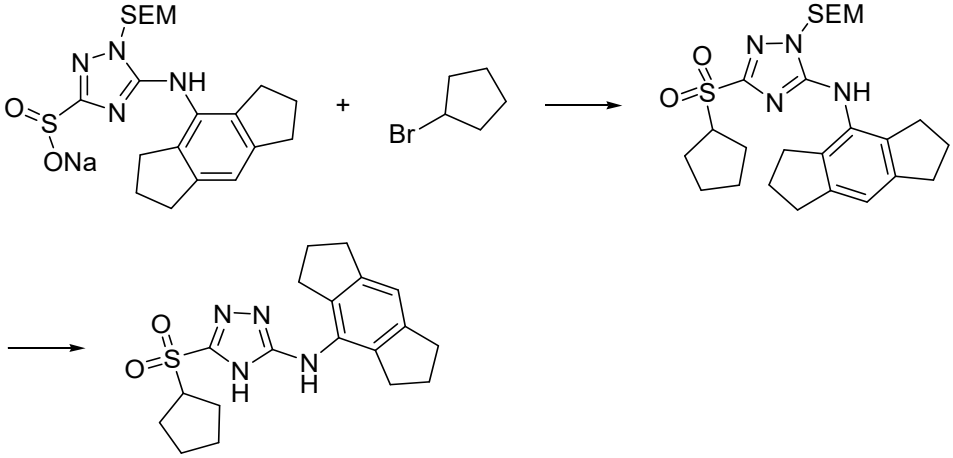


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 59**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) y bromuro de 2-(2-bromoetil)piridin-1-io para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 11 % de rendimiento) como un polvo blanco.

LCMS m/z 410,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 408,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,70 (td, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,3 Hz, 4H).

<u>Ejemplo 64:</u> 3-(ciclopentilsulfonil)-N-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina



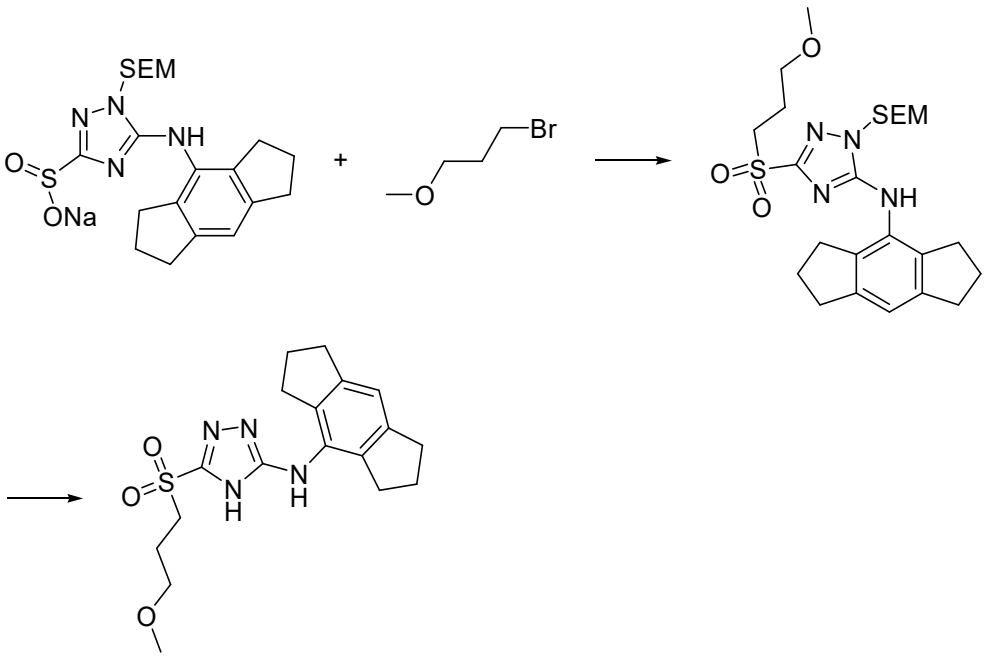
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-

4-il)-3-((2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 59**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) y bromociclopentano para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 8 % de rendimiento) como un polvo blanco.

LCMS m/z 373,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 371,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 2,82 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,02-1,82 (m, 8H), 1,64-1,50 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 65: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((3-metoxipropil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



Etapa A: Se disolvió ácido 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfínico, sodio (**Intermedio B2**) (200 mg, 0,438 mmol) en DMSO (2 mL) y se agregó 1-bromo-3-metoxipropano (80 mg, 0,526 mmol) y KI (7 mg, 0,042 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con NaOH 2 M (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((3-metoxipropil)sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (79 mg, 28 % de rendimiento).

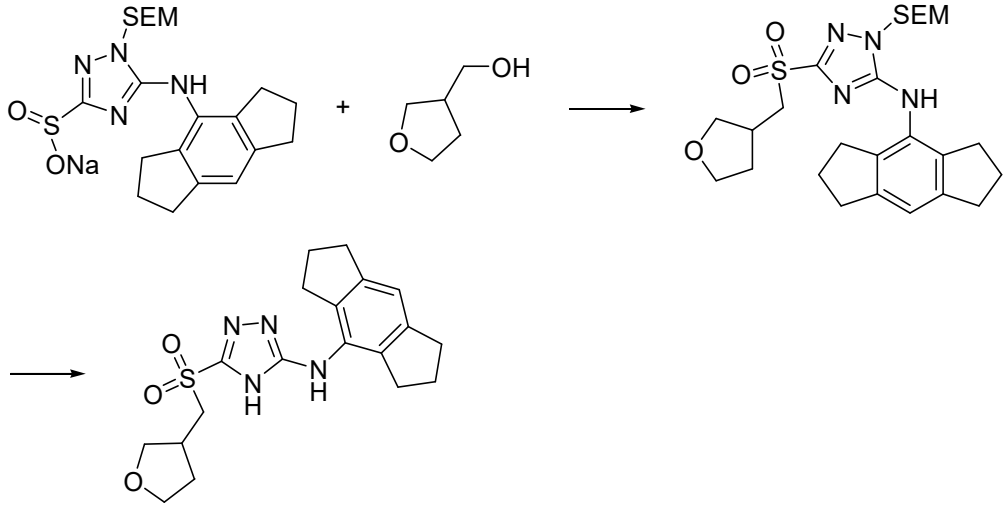
LCMS m/z 507,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 6,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,39 - 3,28

(m, 6H), 3,19 (s, 3H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,02 - 1,93 (m, 4H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 0,92 - 0,84 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

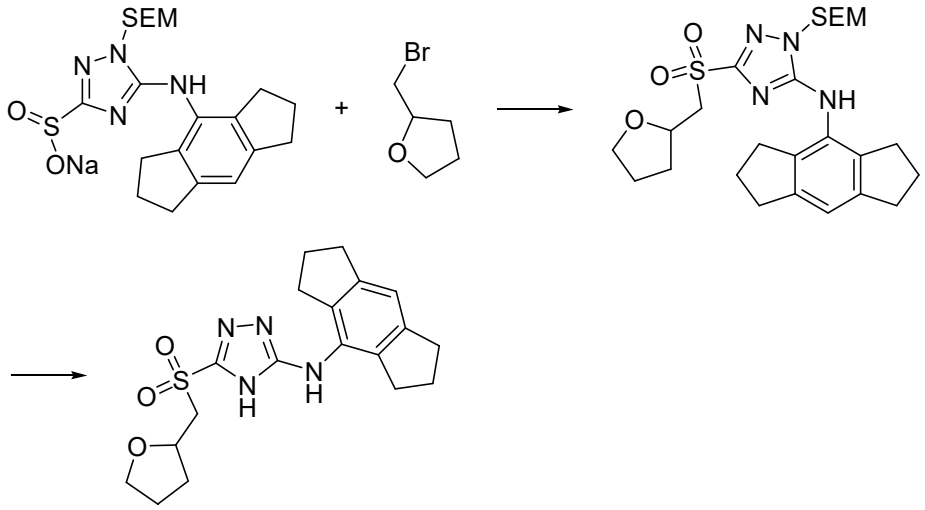
Etapa B: Se disolvió *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((3-metoxipropil)sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (79 mg, 0,156 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 3 mL, 12,00 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La reacción se concentró al vacío. El bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (MeOH al 20-50 % en agua) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco.
LCMS m/z 377,7 $(M+H)^+$ (ES^+).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,38 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,90 - 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 66: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 60**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) y (tetrahidrofuran-3-il)metanol para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido blanco.
LCMS m/z 389,3 $(M+H)^+$ (ES^+).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,79 (dd, J = 8,6, 7,2 Hz, 1H), 3,71 (td, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 3,64 – 3,59 (m, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 1,69 - 1,60 (m, 1H). Un protón ocultado por el solvente.

Ejemplo 67: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

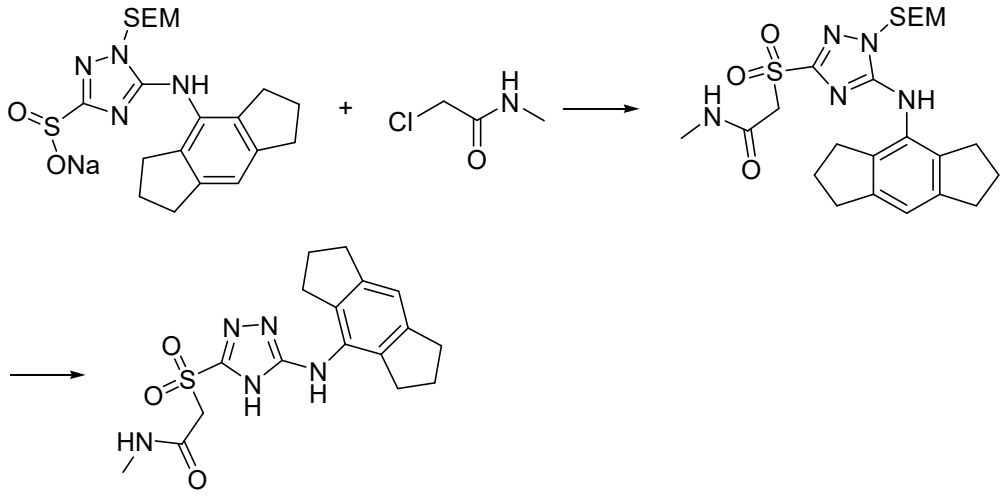


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((3-metoxipropil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 65**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) y 2-(bromometil)-tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 3 % de rendimiento) como un polvo blanco.

LCMS m/z 389,5 $(M+H)^+$ (ES^+); 387,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,18 (app p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,71-3,48 (m, 4H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,04-1,91 (m, 5H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H).

Ejemplo 68: 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*4H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N*-metilacetamida

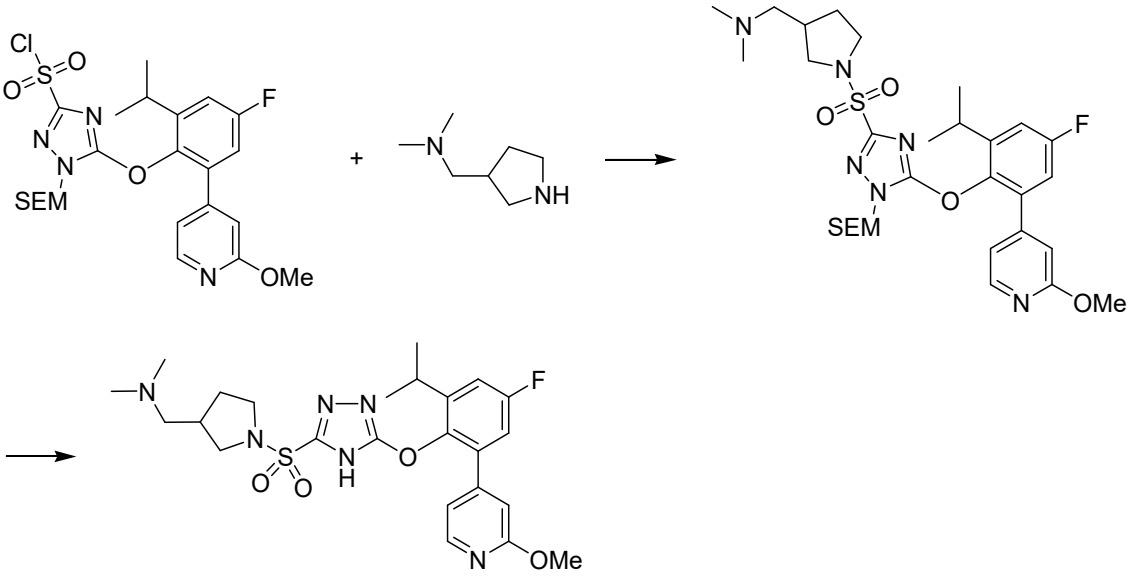


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((morfolin-2-ilmetil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 57**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) y 2-cloro-*N*-metilacetamida para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 376,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,22 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,60 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 69: 1-(1-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina



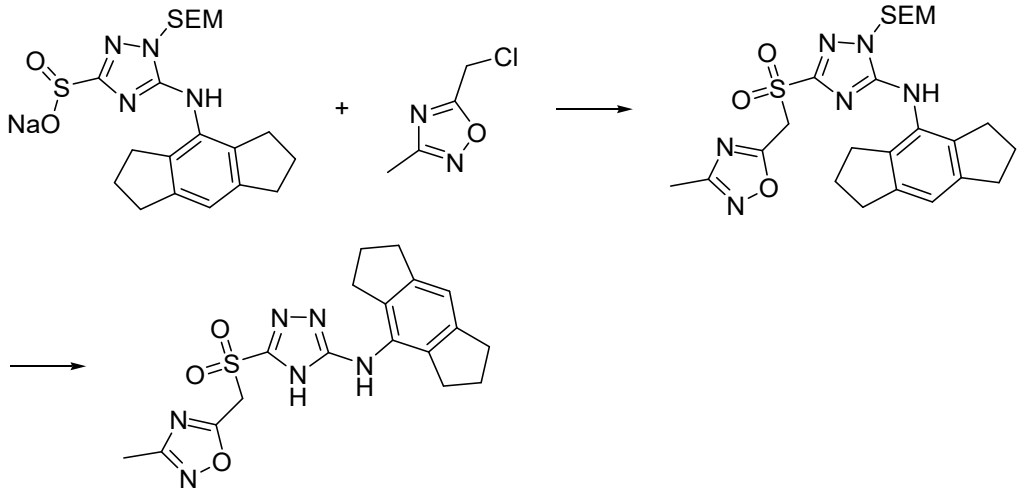
Etapa A: A una solución de cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B7**) (100 mg, 179,86 µmol, 1 eq) en DCM (3 mL) se le agregó *N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)-metanamina (28 mg, 215,83 µmol, 1,2 eq). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo, 1:1 a 0:1) para proporcionar 1-(1-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (0,1 g, rendimiento en tres etapas: 95,6 %, 91 % de pureza en LCMS) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,91-

1,87 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,24 (d, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).
LCMS: m/z 649,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa B: A una solución de 1-(1-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)-fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (100 mg, 154,32 µmol, 1 eq) en DCM (4 mL) se le agregó TFA (4 mL). Luego, la solución se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Waters Xbridge C18, 150 mm*50 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 8 %-38 %, 11,5 minutos) para proporcionar el compuesto del título (31,54 mg, 39,41 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 1H), 2,44 (s, 6H), 2,35-2,34 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,47-1,42 (m, 1H) y 1,18 (d, 6H). No se observó un protón intercambiable.
LCMS: m/z 519,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

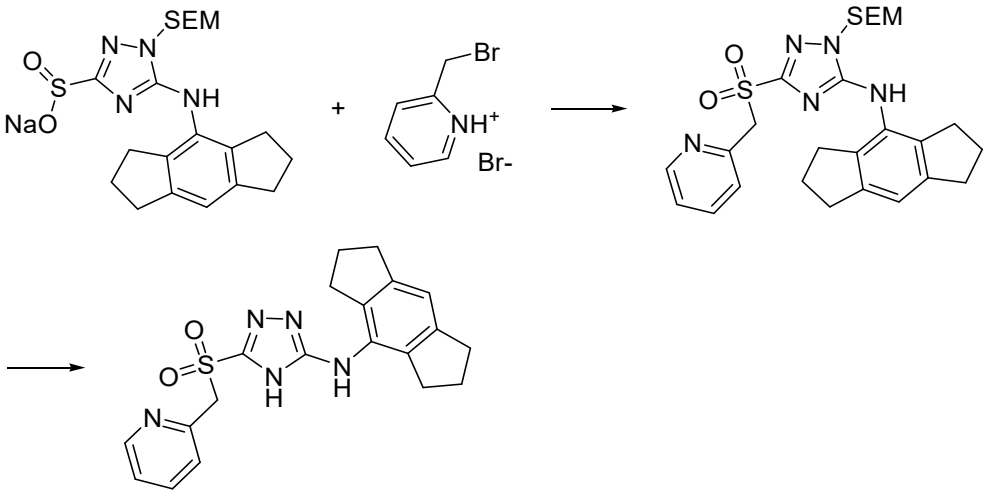
Ejemplo 70: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 59**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) y 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco.
LCMS m/z 401,1 $(M+H)^+$ (ES^+); 399,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 71: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-((piridin-2-ilmetil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

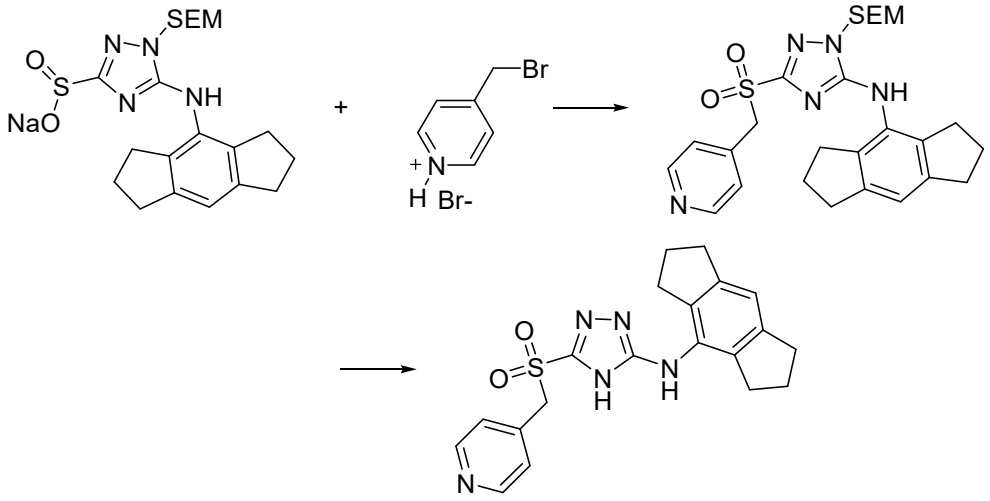


Se disolvió 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) (100 mg, 0,219 mmol), bromuro de 2-(bromometil)piridin-1-io (55 mg, 0,217 mmol), KI (5 mg, 0,030 mmol) y Cs_2CO_3 (71 mg, 0,218 mmol) en DMSO (2 mL) y se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se diluyó con NaOH acuoso 2 M (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en HCl (4 M en dioxano, 4 mL, 16,00 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC prep ácida (50-80 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 21 % de rendimiento) como un polvo blanco.

LCMS m/z 396,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 393,8 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 1,99 (p, J = 7,3 Hz, 4H).

Ejemplo 72: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((piridin-4-ilmetil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina

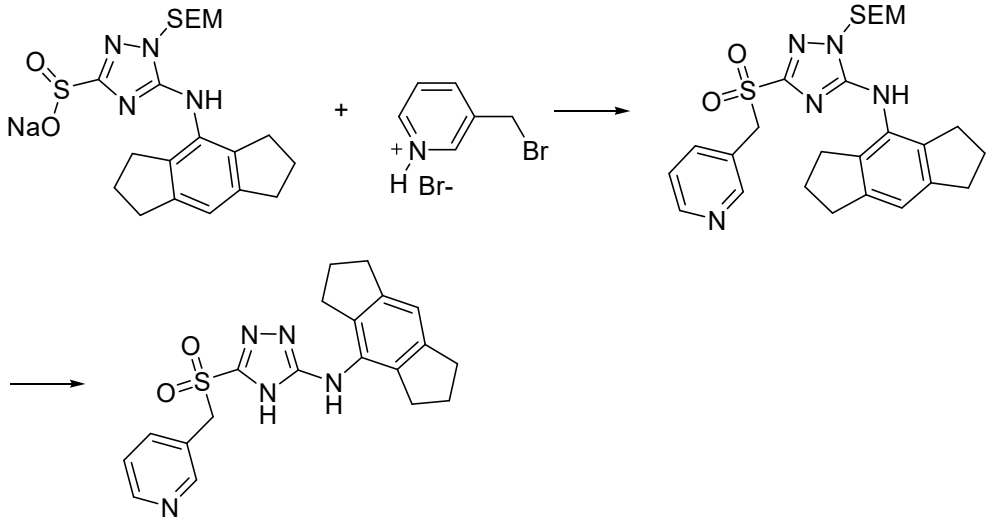


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 59**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) y bromuro de 4-(bromoetil)piridin-1-io para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 11 % de rendimiento) como un polvo anaranjado claro.

LCMS m/z 396,0 $(M+H)^+$ (ES^+); 394,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,55 – 8,53 (m, 2H), 7,28 – 7,27 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,3 Hz, 4H).

Ejemplo 73: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((piridin-3-ilmetil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



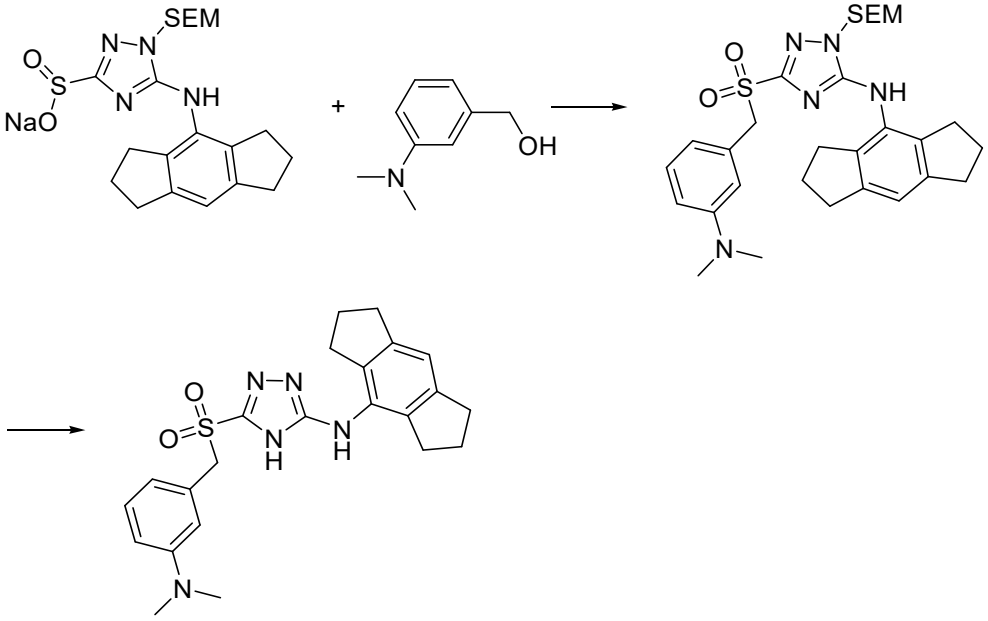
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-

4-il)-3-((2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 59**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) y bromuro de 3-(bromoetil)piridin-1-io para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 20 % de rendimiento) como un polvo anaranjado claro.

LCMS m/z 396,0 $(M+H)^+$ (ES^+); 394,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,3 Hz, 4H).

Ejemplo 74: 3-((3-(dimetilamino)bencil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



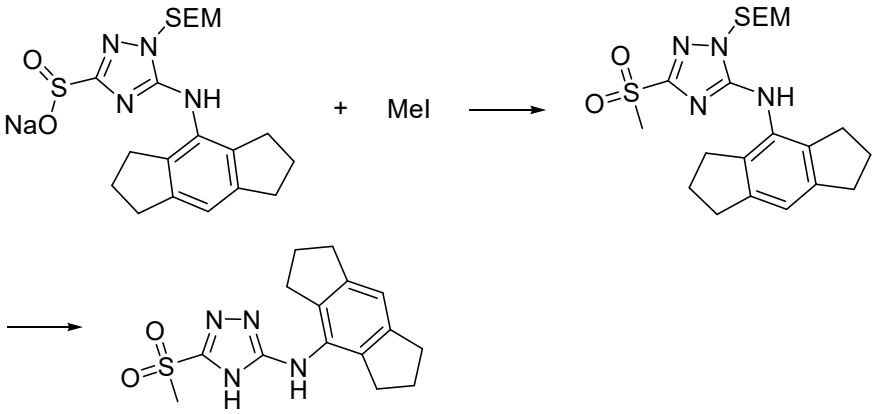
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(((1-metilpiperidin-3-il)metil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 58**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) y (3-(dimetilamino)fenil)metanol para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 8 % de rendimiento) como un polvo blanco.

LCMS m/z 438,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 436,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,88-2,78 (m, 10H), 2,61 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 75: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-

amina

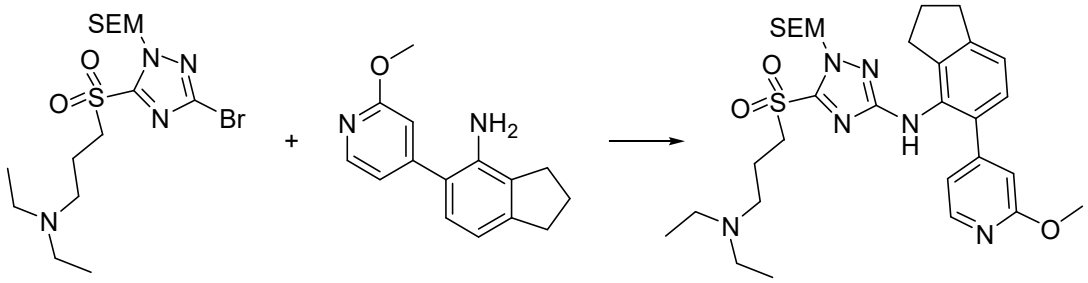


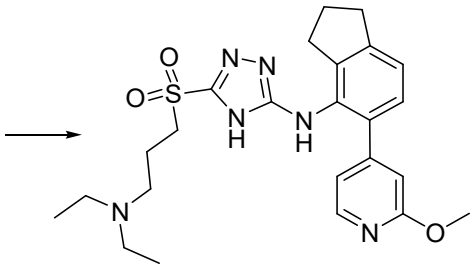
Se disolvió 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) (70 mg, 0,153 mmol) en DMSO (1 mL) y se agregó MeI (0,014 mL, 0,230 mmol). La reacción se agitó a TA durante la noche, la mezcla se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 4 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. Se agregó TFA (1 mL) al residuo. La reacción se agitó a TA durante 1 horas y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante HPLC preparativa básica (MeCN al 5-50 % en agua) para proporcionar el compuesto del título (8,3 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco pálido.

LCMS m/z 319,0 $(M+H)^+$ (ES^+); 317,0 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 76: 5-((3-(dietilamino)propil)sulfonil)-*N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-*1H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



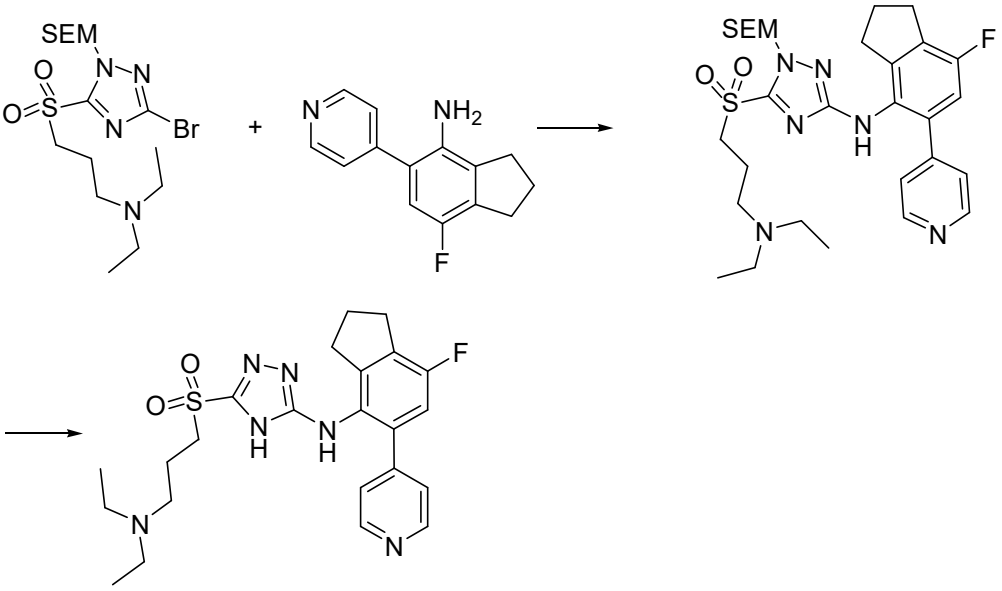


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(7-fluoro-5-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 41**) a partir de 3-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dietilpropan-1-amina (**Intermedio A7**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4**) para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 485,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,73 (app br s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,25 - 3,21 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,43 - 2,37 (m, 6H), 2,02 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,66 - 1,60 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 77: 5-((3-(dietilamino)propil)sulfonil)-*N*-(7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



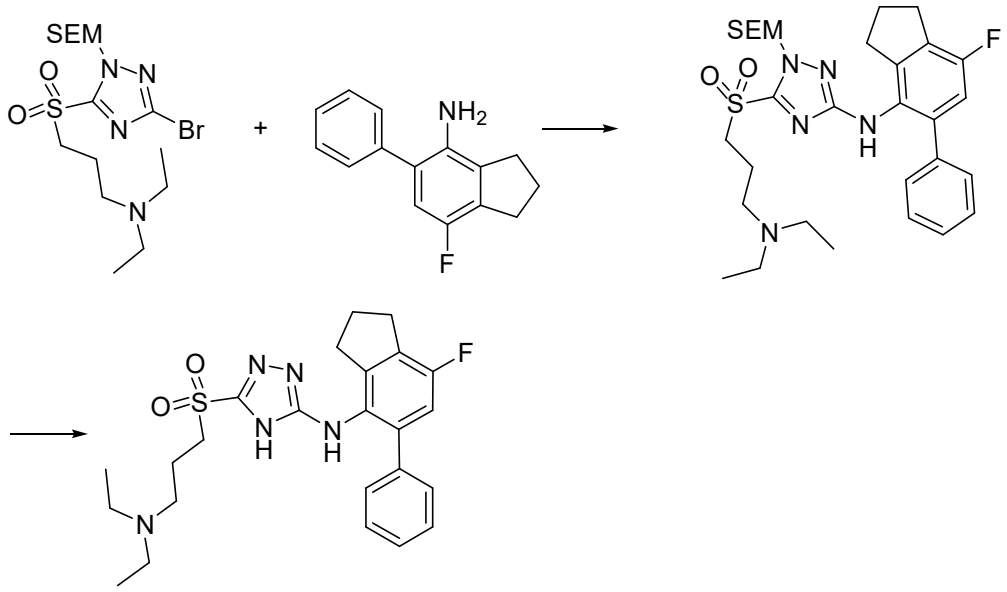
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(7-fluoro-5-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 41**) a partir de 3-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dietilpropan-1-amina

(**Intermedio A7**) y 7-fluoro-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R7**) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS m/z 473,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,35 - 7,34 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,25 - 3,22 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (m, 6H), 2,10 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,64 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 78: 5-((3-(dietilamino)propil)sulfonil)-*N*-(7-fluoro-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

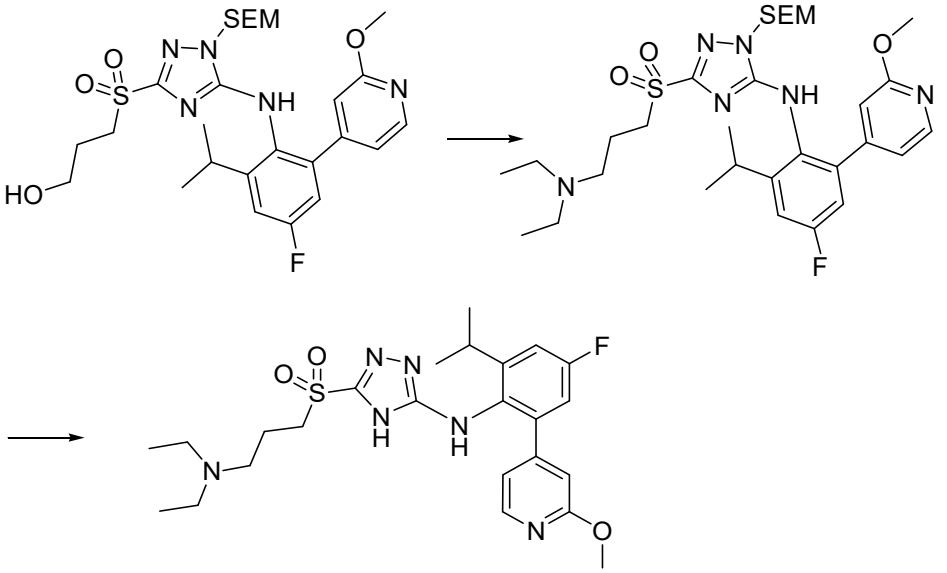


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(7-fluoro-5-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 41**) a partir de 3-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dietilpropan-1-amina (**Intermedio A7**) y 7-fluoro-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C1**) para proporcionar el compuesto del título (152 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS m/z 472,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,93 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 5H), 7,01 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,24 - 3,21 (m, 2H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,42 - 2,37 (m, 6H), 2,08 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,62 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo 79: 5-((3-(dietilamino)propil)sulfonil)-*N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

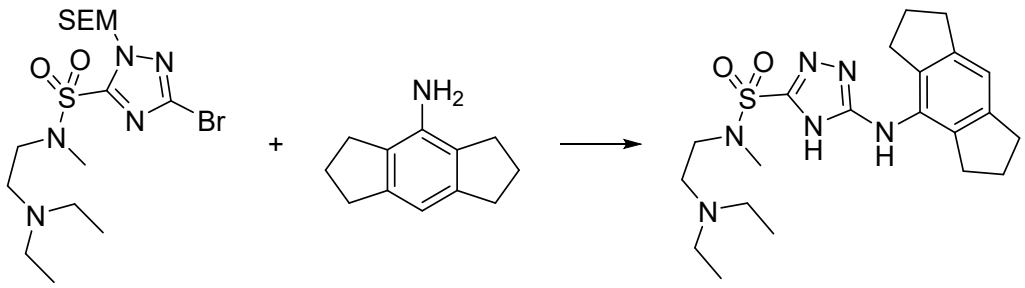


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dietilpropan-1-amina (**Intermedio A7**) a partir de 3-((5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)propan-1-ol (**Intermedio B3**) y dietilamina seguida por desprotección de SEM mediante el uso de TFA de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 40, Etapa B**) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 17 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco.

LCMS m/z 505,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 503,4 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (acetonitrilo-d_3) δ 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,68 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,10 - 2,96 (m, 6H), 1,21 - 1,13 (m, 12H). No se observó un protón intercambiable, 2 protones alifáticos ocultados por el solvente.

Ejemplo 80: *N*-(2-(dietilamino)etil)-3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-sulfonamida



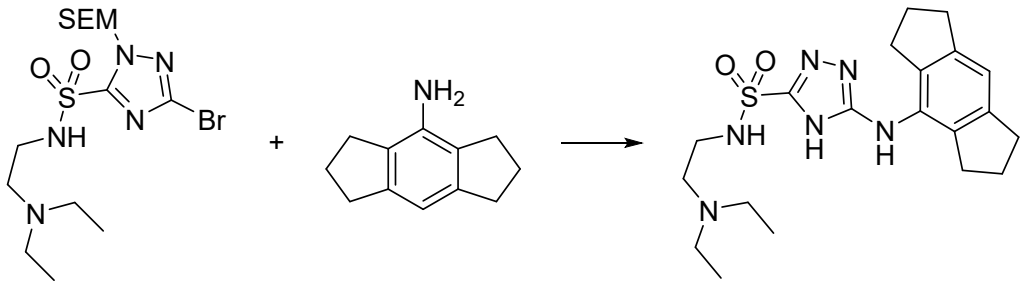
En un recipiente de reacción se colocó Pd-175 (28,2 mg, 0,036 mmol), K_2CO_3 molido (80

mg, 0,578 mmol), 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina (68,9 mg, 0,397 mmol) y 3-bromo-*N*-(2-(dietilamino)etil)-*N*-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-sulfonamida (**Intermedio A8**) (170 mg, 0,361 mmol) bajo N_2. Se agregó 1,4-dioxano (8 mL) y luego la reacción se desoxigenó con un torrente de N_2 durante 10 minutos y se agitó a 65 °C durante 19 horas. Después de enfriarse a TA, la reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (100 mL). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se hizo pasar a través de SCX (12 g), eluida con DCM/MeOH (1:1, 50 mL), luego NH_3 0,7 N en MeOH (70 mL). La solución de amoníaco se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido marrón.

LCMS m/z 433,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 431,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,94 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,54 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,46 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo 81: *N*-(2-(dietilamino)etil)-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

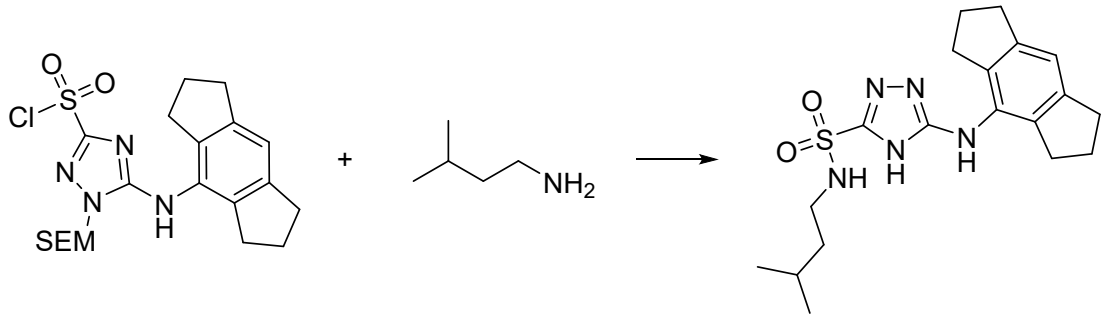


En un recipiente de reacción se colocó Pd-175 (30,0 mg, 0,038 mmol), K_2CO_3 molido (85 mg, 0,613 mmol), 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina (73,1 mg, 0,422 mmol) y 3-bromo-*N*-(2-(dietilamino)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-sulfonamida (**Intermedio A9**) (175 mg, 0,383 mmol) bajo N_2. Se agregó 1,4-dioxano (10 mL), la reacción se desoxigenó con un torrente de N_2 durante 10 minutos, luego se agitó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla en bruto se diluyó con MeCN (12 mL) y agua (2 mL). Se agregó SCX (5 g) y la suspensión resultante se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se filtró, se enjuagó con MeOH/DCM (1:1, 40 mL) y el producto se eluyó con NH_3 0,7 M en MeOH (70 mL). La solución de amoníaco se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-10 % (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 419,3 (M+H)+ (ES+); 417,1 (M-H)- (ES-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,04 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,69 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,52 – 2,50 (m, 4H), 2,02 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 6H). Dos protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 82: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-isopentil-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

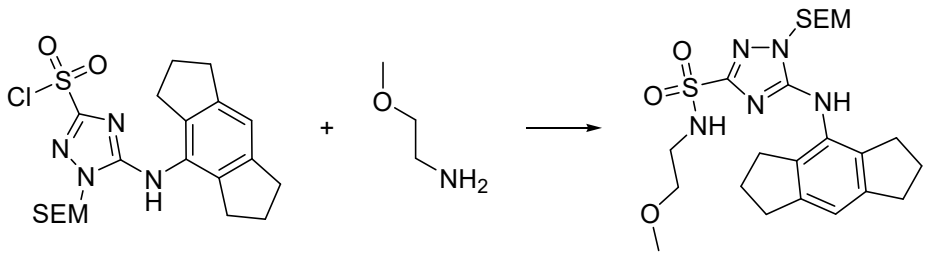


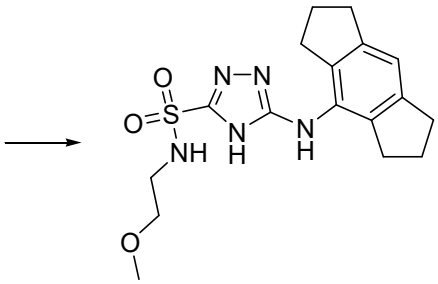
Se agregó Et_3N (0,045 mL, 0,320 mmol) y 3-metilbutan-1-amina (0,037 ml, 0,320 mmol) a cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) (100 mg, 0,213 mmol) en DCM (4 mL) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 hora y se concentró al vacío. Se agregó TFA (1 mL) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. El producto se purificó mediante HPLC prep básica (5-50 % de MeCN en agua) para proporcionar el compuesto del título (1,8 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido blanco pálido.

LCMS m/z 390,2 (M+H)+ (ES+); 388,2 (M-H)- (ES-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,77 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,94 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,82 (d, J = 6,6 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 83: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida





Etapa A: Se agregó cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) (500 mg, 1,066 mmol) en DCM (12 mL) a solución fría de 2-metoxietanamina (0,185 mL, 2,13 mmol), trietilamina (0,297 mL, 2,13 mmol) y DCM (5 mL). La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción en bruto se concentró en sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-100 % (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (279,2 mg, 49 % de rendimiento) como un aceite amarillo pegajoso.

LCMS m/z 508,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

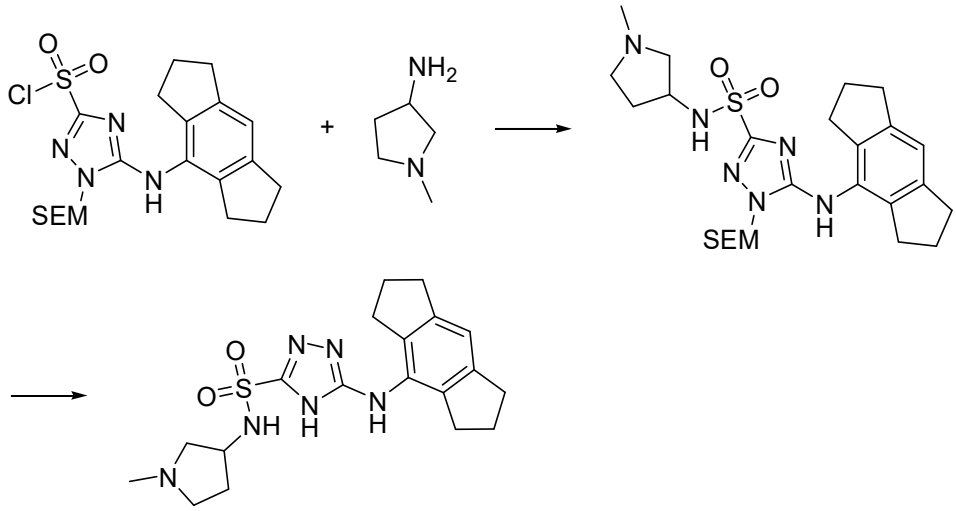
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,05 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,66 - 3,59 (m, 2H), 3,30 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,01 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 0,92 - 0,86 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Etapa B: Se disolvió 5-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (237,8 mg, 0,468 mmol) en HCl (4 M in dioxane,6 mL, 24,0 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (MeOH al 35-65 % en agua) para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS m/z 378,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 376,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,35 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,10 (app q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 84: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



Etapa A: Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83, Etapa A**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-metilpirrolidin-3-amina para proporcionar 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (114 mg, 16 % de rendimiento) como un aceite amarillo pegajoso.

LCMS m/z 533,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 1H), 3,62 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (p, J = 7,3 Hz, 4H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,62 - 1,51 (m, 1H), 0,94 - 0,86 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

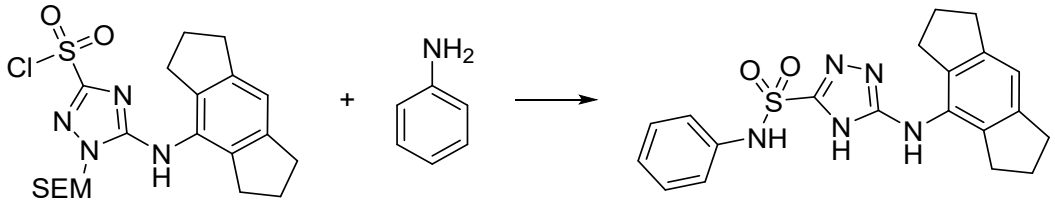
Etapa B: Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83, Etapa B**) a partir de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 403,0 $(M+H)^+$ (ES^+); 401,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,25 - 2,21 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 5H), 1,65 - 1,57 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 85: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-

sulfonamida

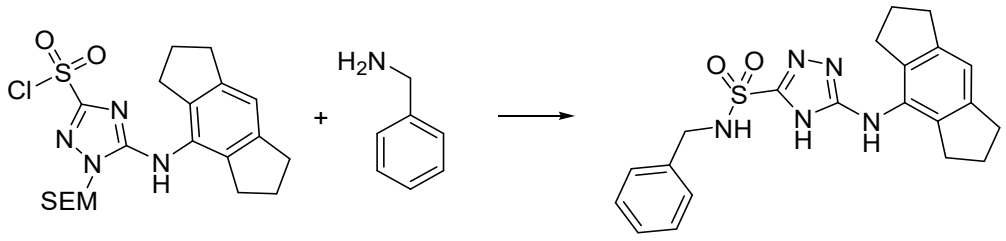


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y anilina para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco claro.

LCMS m/z 396,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,92 (p, J = 7,4 Hz, 4H). Dos picos de CH_2 ocultados por el solvente.

Ejemplo 86: *N*-bencil-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

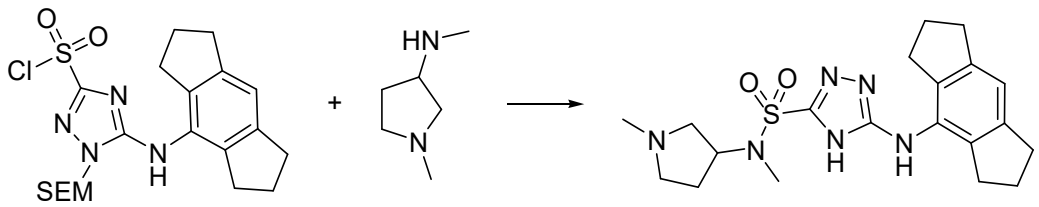


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y fenilmetanamina para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco pálido.

LCMS m/z 410,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 4,18 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 87: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-metil-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

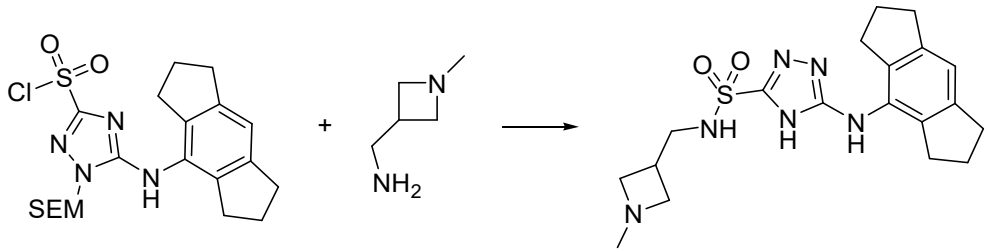


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y *N*,1-dimetilpirrolidin-3-amina para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco pálido.

LCMS m/z 417,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 2,85 - 2,83 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 88: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-((1-metilazetidin-3-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

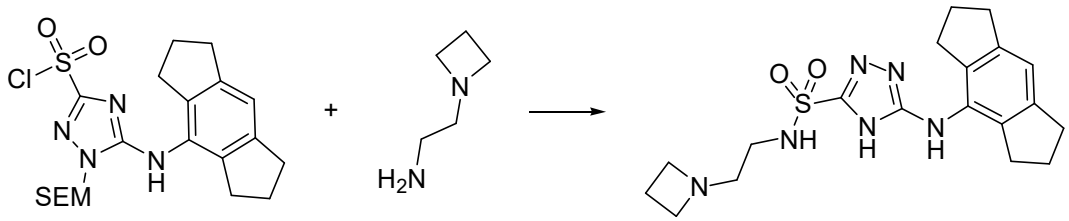


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y (1-metilazetidin-3-il)metanamina para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 403,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,51 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 3,13 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 89: *N*-(2-(azetidin-1-il)etil)-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

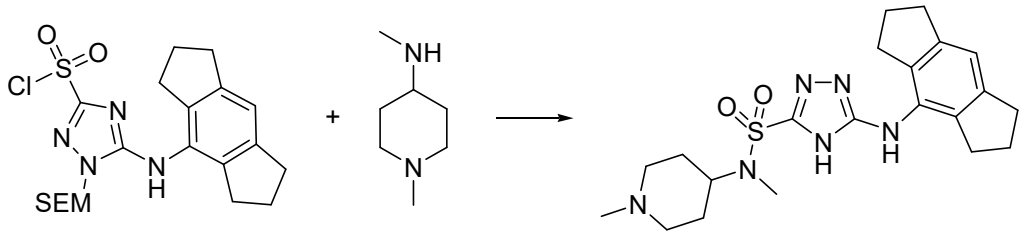


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 2-(azetidin-1-il)-etanamina para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 403,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 401,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,41 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,96 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,71 - 2,61 (m, 6H), 2,06 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 90: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

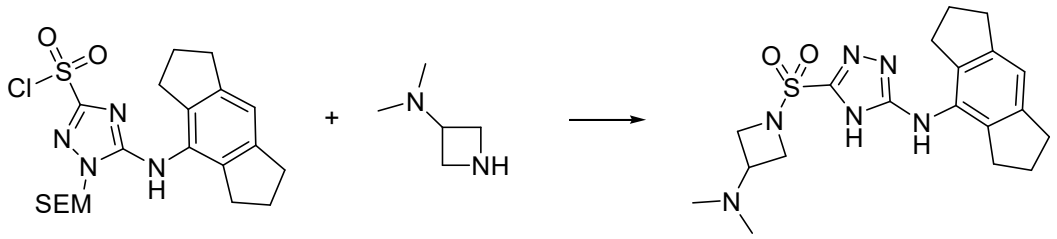


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y *N*,1-dimetilpiperidin-4-amina para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 431,0 $(M+H)^+$ (ES^+); 429,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 3,02 - 2,94 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,56 - 1,49 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 91: 5-((3-(dimetilamino)azetidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

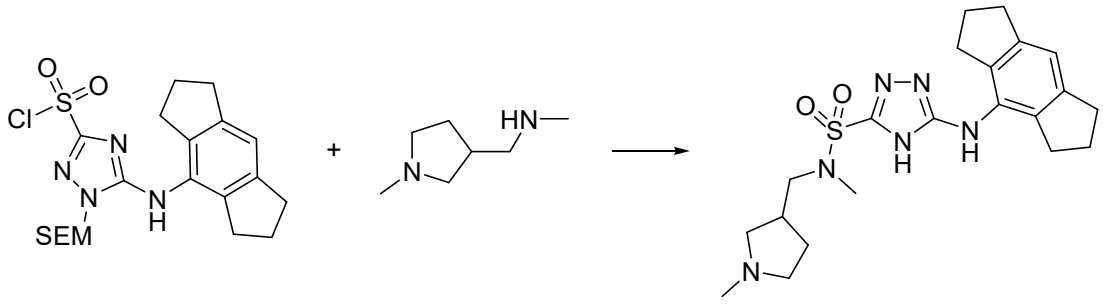


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y *N,N*-dimetilazetidin-3-amina para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 403,5 $(M+H)^+$ (ES^+); 401,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,04 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,03 - 1,92 (m, 10H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 92: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-metil-*N*-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



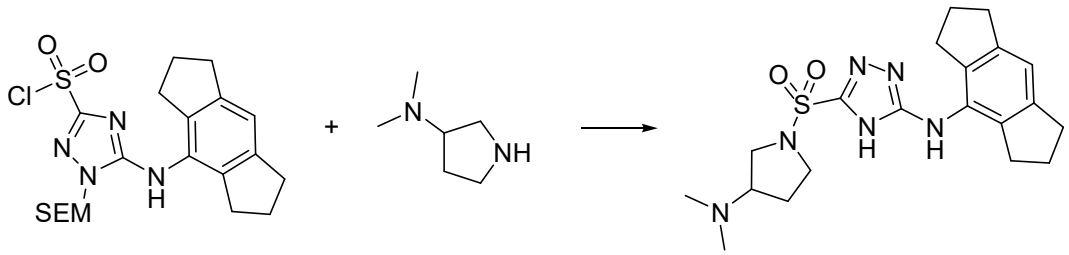
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y *N*-metil-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)metanamina para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 431,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 429,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,08 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 9H), 2,72 - 2,61 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 2,02 - 1,89 (m, 6H), 1,58 - 1,47 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 93: 5-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-

il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

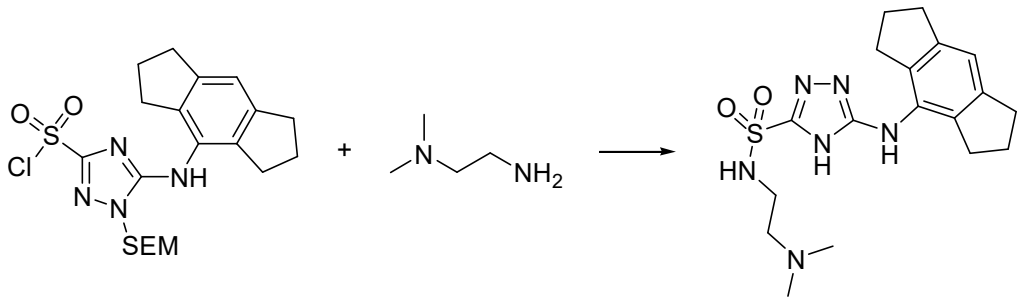


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y *N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 417,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 415,5 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H) 6,96 (s, 1H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,07 - 1,91 (m, 6H), 1,77 - 1,66 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 94: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



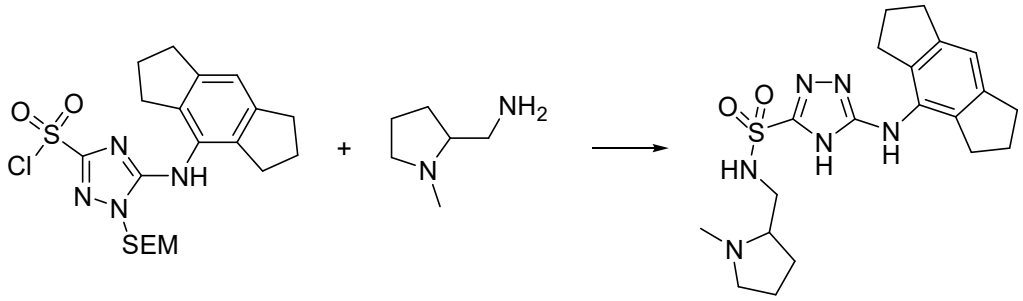
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y *N*^{1},*N*^{1}-dimetiletano-1,2-diamina para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 391,1 $(M+H)^+$ (ES^+); 389,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,05 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,40 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 95: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-

4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

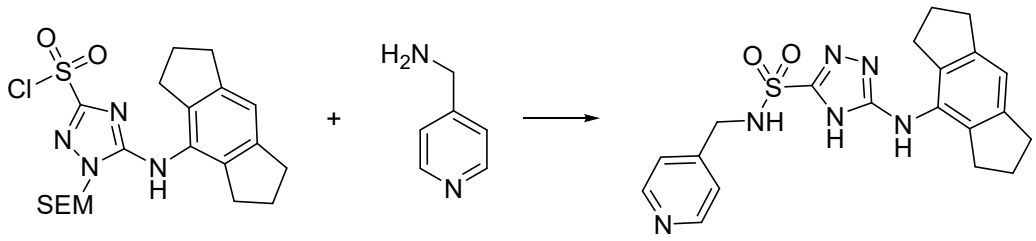


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y (1-metilpirrolidin-2-il)metanamina para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 417,5 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 3,00 - 2,94 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 5H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 96: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(piridin-4-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

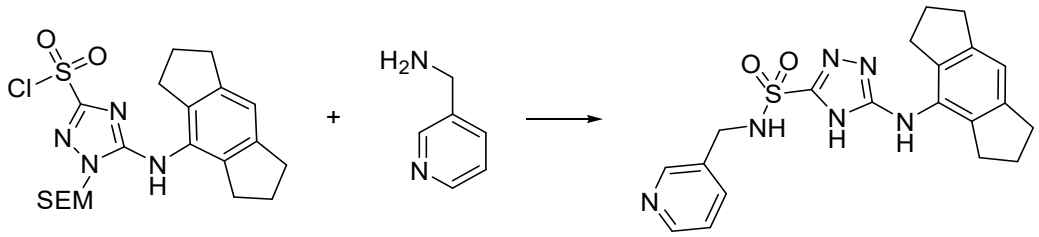


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y piridin-4-il-metanamina para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 411,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 409,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,22 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,2 Hz, 4H).

Ejemplo 97: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

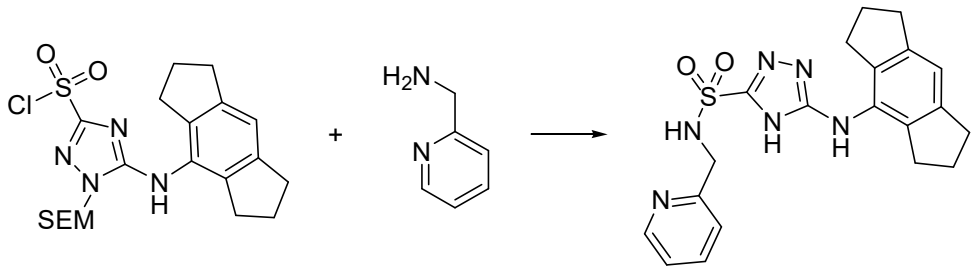


Se agregó cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) (167 mg, 0,356 mmol) en DCM (6,5 mL) a una solución de piridin-3-ilmetanamina (0,073 mL, 0,712 mmol), trietilamina (0,119 mL, 0,853 mmol) y DCM (1 mL) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío, se agregó HCl (4 N en dioxano,5 mL, 20,00 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Se agregó 1 mL más de HCl 4M en dioxano y se agitó durante el fin de semana. Se agregó TFA (0,5 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora a TA. La reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (35-65 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 411,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 409,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 3H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,22 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 98: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(piridin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

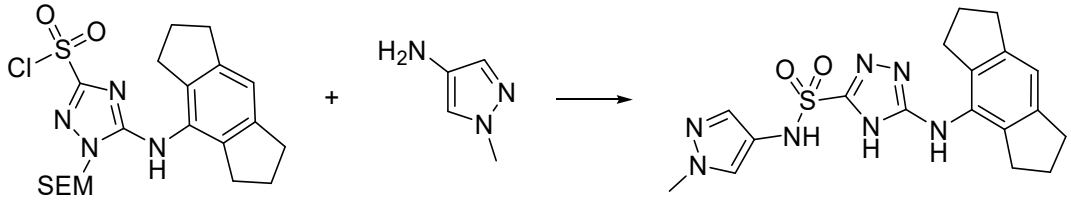


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y piridin-2-il-metanamina para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco claro.

LCMS m/z 411,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 2H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 99: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

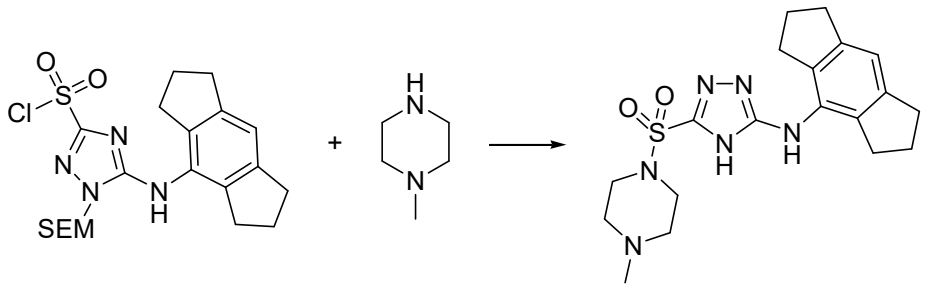


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido.

LCMS m/z 400,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,93 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 100: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



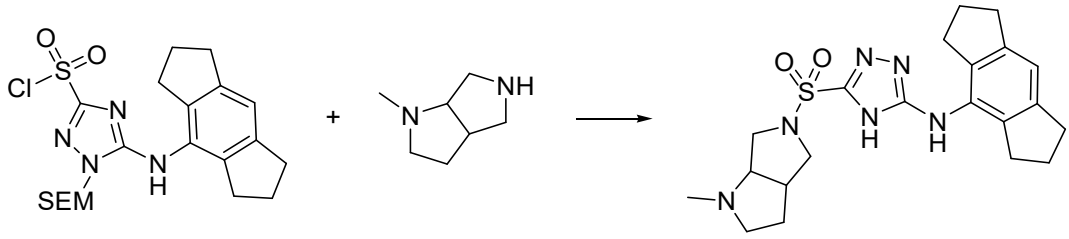
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-metilpiperazina para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 403,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,00 (br s, 4H), 2,84 (t, J = 7,4

Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,60 (br s, 4H), 1,99 (p, J = 7,4 Hz, 4H). Tres protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 101: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

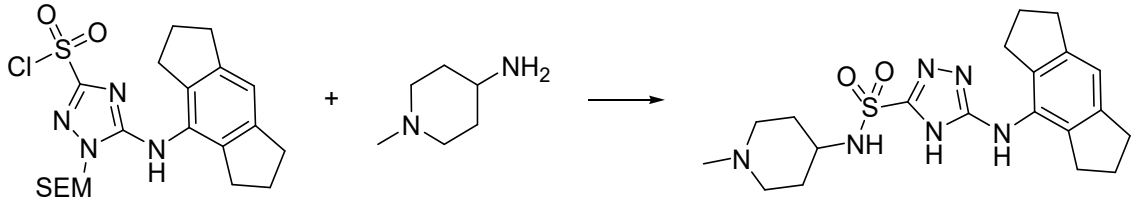


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-metil-octahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 429,34 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 3,17 - 3,11 (m, 2H), 3,09 - 3,03 (m, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 5H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,98 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 1,61 - 1,51 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 102: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



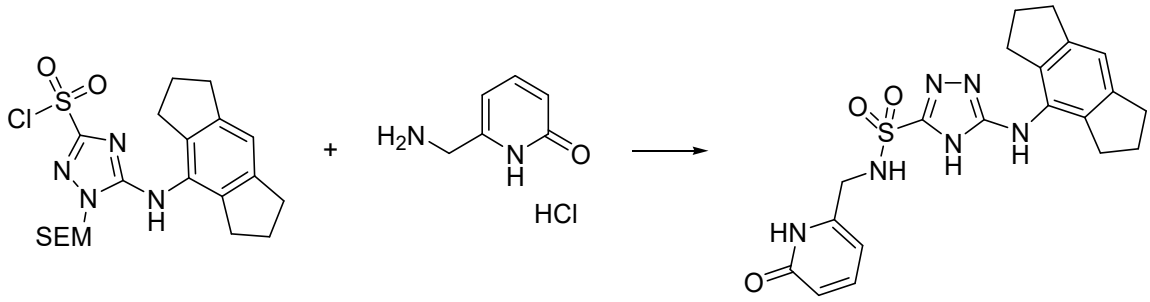
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-metilpiperidin-4-amina para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 417,35 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,86 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,11 - 3,09 (m, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,71 - 2,68 (m, 2H), 2,63 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,99 -

1,90 (m, 6H), 1,69 - 1,65 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 103: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

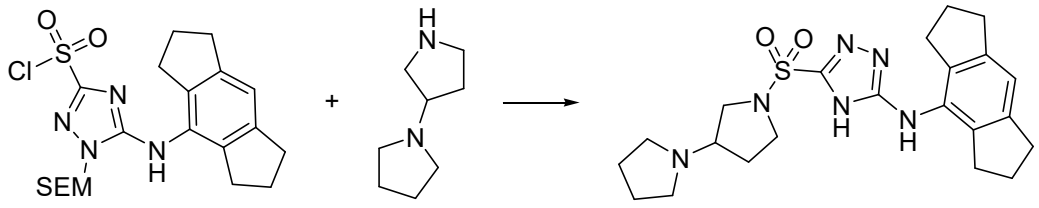


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y clorhidrato de 6-(aminometil)-piridin-2(1*H*)-ona para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS m/z 427,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,93 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,48 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,1, 6,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,12 (br s, 1H), 4,04 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 104: 5-([1,3'-bipirrolidin]-1'-ilsulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



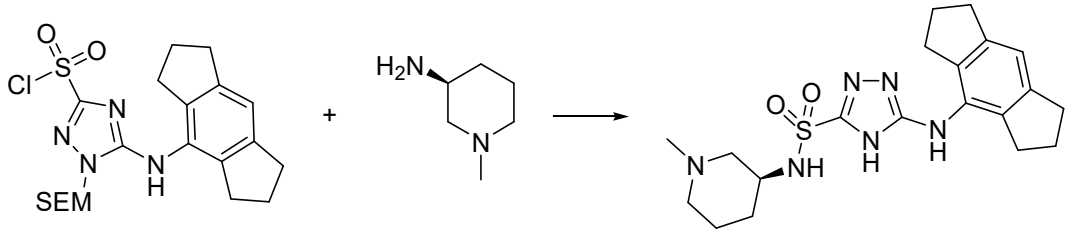
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 1,3'-bipirrolidina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 443,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,93 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 3,34 - 3,29 (m, 4H),

3,10 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,41 - 2,31 (m, 4H), 2,09 - 1,89 (m, 4H), 1,65 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable. Multiplete a 3,34 - 3,29 ppm ocultado por el pico de agua.

Ejemplo 105: (*S*)-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

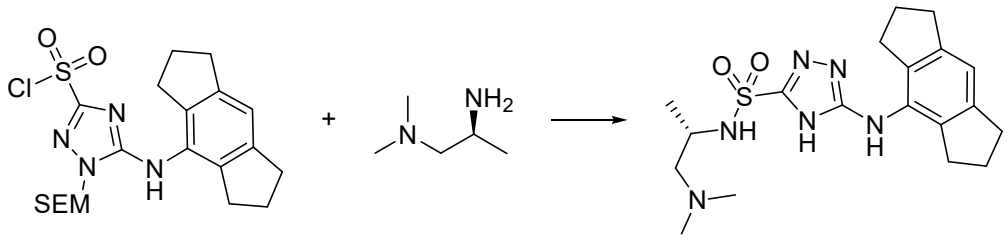


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de diclorhidrato de (*S*)-1-metilpiperidin-3-amina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 417,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,82 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,23 - 3,21 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,83 - 1,66 (m, 3H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,43 - 1,30 (m, 1H), 1,19 - 1,03 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 106: (*S*)-*N*-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

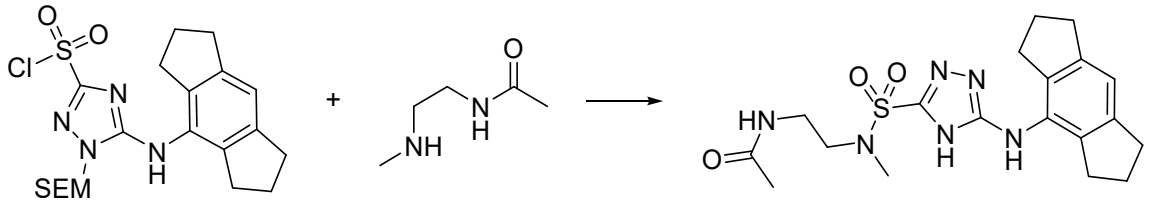


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de (*S*)-*N*^{1},*N*^{1}-dimetilpropano-1,2-diamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS m/z 405,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 107: *N*-(2-(5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamido)etil)acetamida

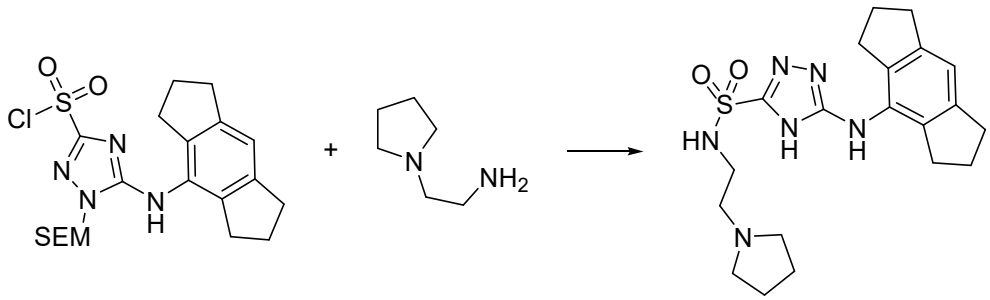


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de *N*-(2-(metilamino)etil)acetamida, HCl y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS m/z 419,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,96 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,17 - 3,10 (m, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 7H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,79 (s, 3H).

Ejemplo 108: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

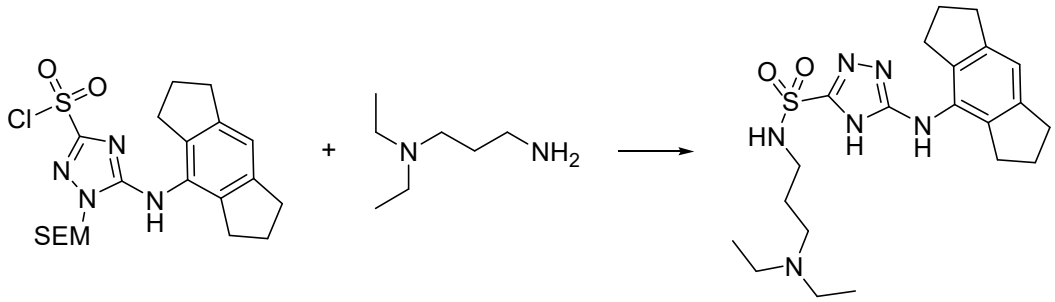


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 2-(pirrolidin-1-il)etanamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS m/z 417,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,17 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,92 - 2,72 (m, 10H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,81 - 1,71 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 109: *N*-(3-(dietilamino)propil)-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

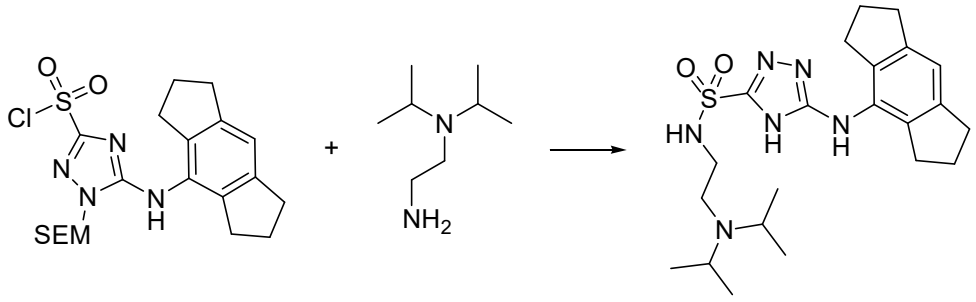


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de *N*^{1},*N*^{1}-dietilpropano-1,3-diamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS m/z 433,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,76 - 2,58 (m, 10H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,65 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 6H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 110: *N*-(2-(diisopropilamino)etil)-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

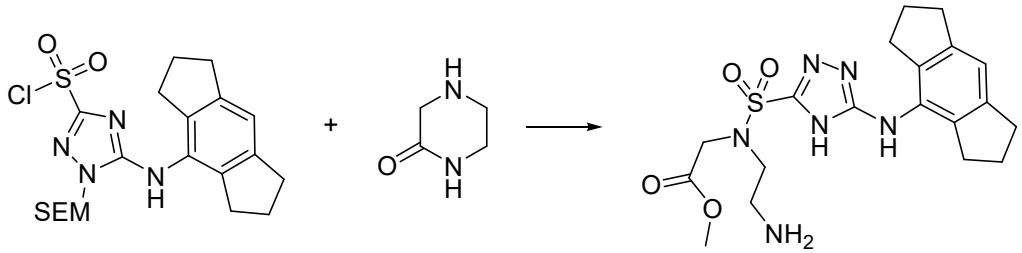


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de *N*^{1},*N*^{1}-diisopropiletano-1,2-diamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS m/z 447,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,95 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,40 – 3,31 (m, 4H), 3,16 - 2,93 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,00 (s, 12H).

Ejemplo 111: 2-(*N*-(2-aminoetil)-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamido)acetato de metilo

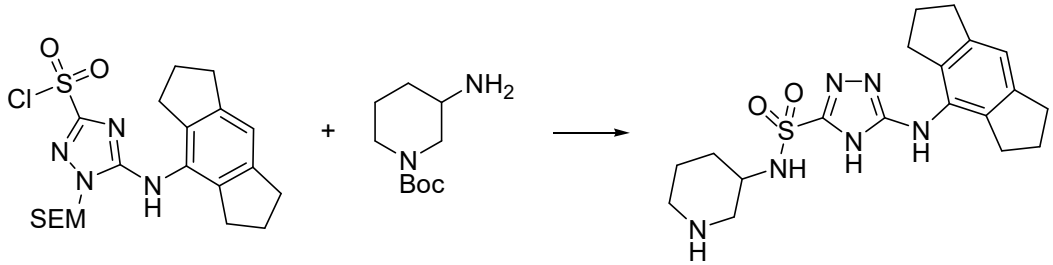


A una solución agitada de piperazin-2-ona (32,0 mg, 0,320 mmol) y Et_3N (0,045 mL, 0,320 mmol) en DCM (1 mL) se le agregó la mezcla de reacción en bruto de la preparación de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) (0,213 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío. Se agregó HCl (4 M en dioxano, 3 mL) y la reacción se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (MeOH al 35-65 % en agua) durante lo cual se produjo la abertura del anillo de piperazin-2-ona para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS m/z 435,5 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,06- 3,02 (m, 2H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,99 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 112: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(piperidin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



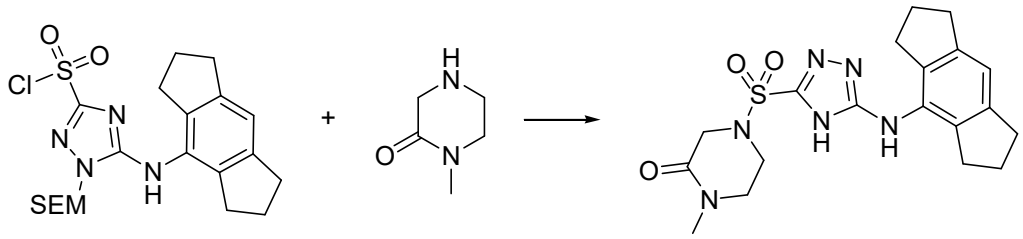
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-

4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 17 % de rendimiento) como un polvo blanco floculante.

LCMS m/z 403,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,23 (br s, 2H), 2,99 - 2,96 (m, 1H), 2,83 - 2,80 (m, 5H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,43 - 2,36 (m, 3H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 1,77 - 1,75 (m, 1H), 1,63 - 1,61 (m, 1H), 1,34 - 1,32 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 113: 4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1-metilpiperazin-2-ona

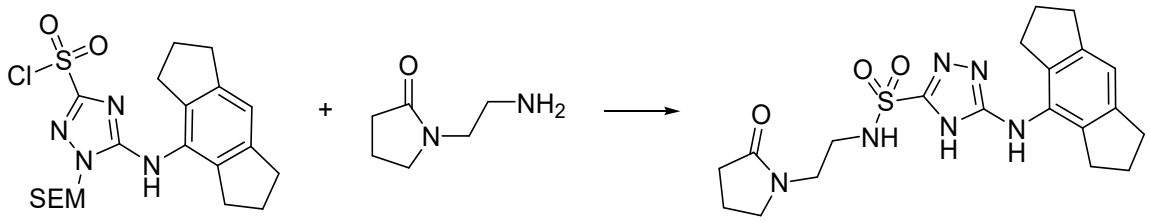


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 1-metilpiperazin-2-ona y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 15 % de rendimiento) como un polvo blanco.

LCMS m/z 417,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,13 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,49 - 3,47 (m, 2H), 3,35 - 3,33 (m, 2H), 2,84 - 2,81 (m, 7H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 114: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



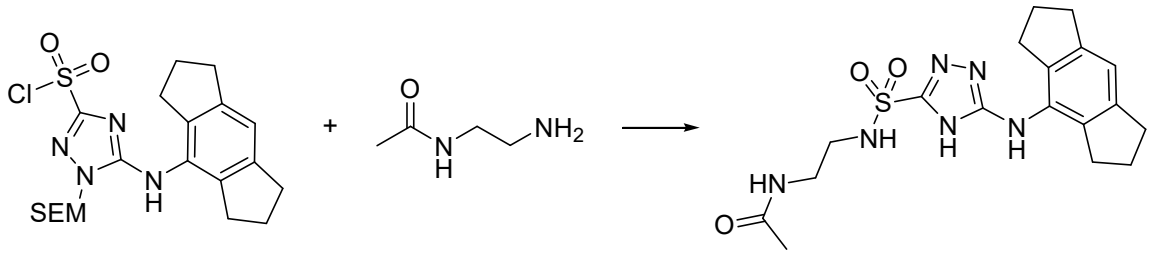
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-

4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 17 % de rendimiento) como una goma amarilla pegajosa.

LCMS m/z 431,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,90 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,33 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,07 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,18 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,89 (p, J = 7,4 Hz, 2H).

Ejemplo 115: *N*-(2-(5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamido)etil)acetamida

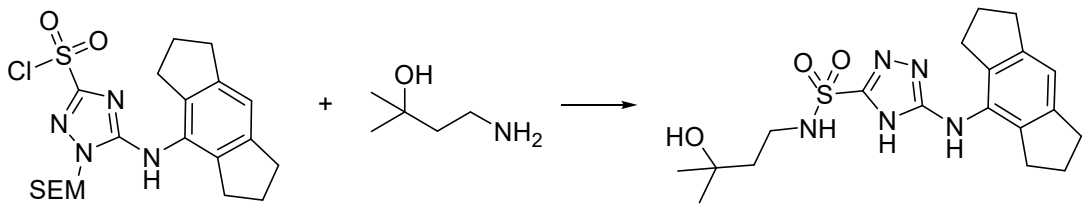


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de *N*-(2-aminoetil)acetamida y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 15 % de rendimiento) como un polvo amarillo pálido.

LCMS m/z 405,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,96 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 116: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



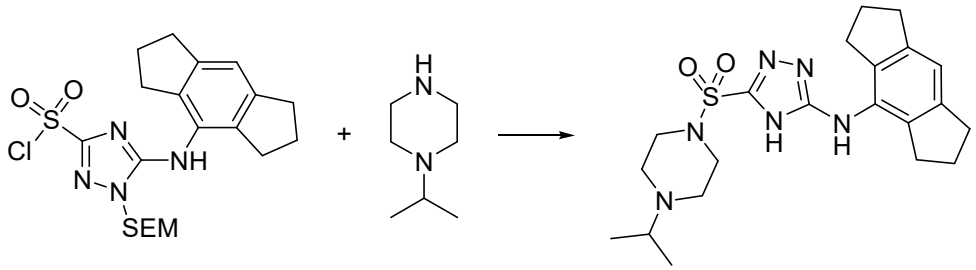
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 4-amino-2-metilbutan-2-ol y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 406,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,88 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,63 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 1,62 - 1,43 (m, 2H), 1,04 (s, 6H).

Ejemplo 117: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

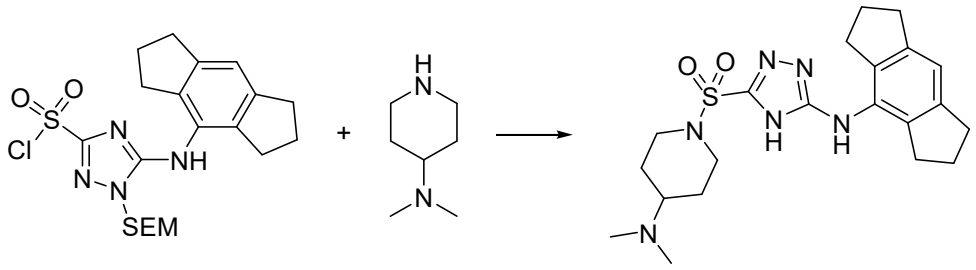


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 1-isopropilpiperazina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 431,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,09 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,16 - 3,14 (m, 4H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,72 - 2,64 (m, 5H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Cuatro protones ocultados por el pico de agua.

Ejemplo 118: 1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina



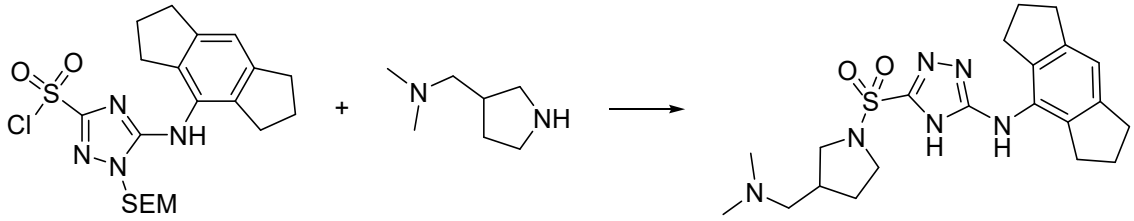
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 431,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,68 - 3,64 (m, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 6H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,80 – 1,77 (m, 2H), 1,47 – 1,39 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 119: 5-((3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

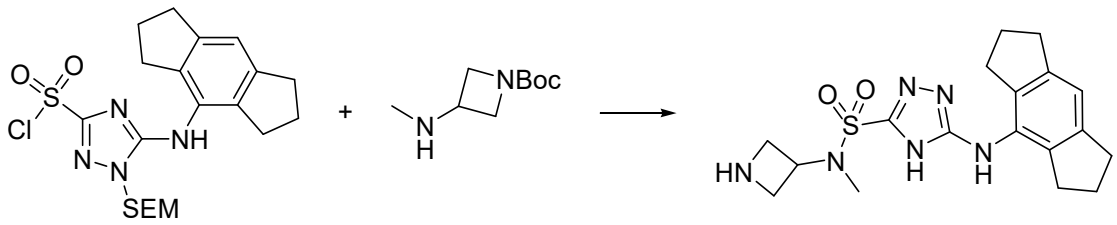


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de *N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)metanamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 431,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,95 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,97 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,26 (app sept, J = 7,2 Hz, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,56 - 1,41 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable. Cinco protones ocultados por el pico de agua.

Ejemplo 120: *N*-(azetidin-3-il)-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



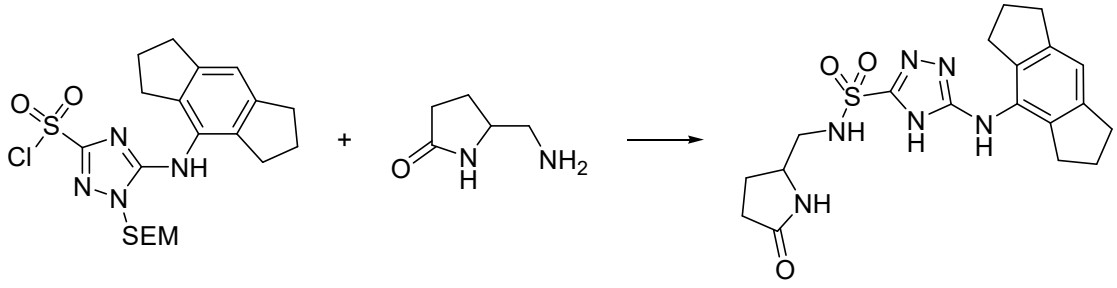
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 3-(metilamino)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-

indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 389,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,15 - 9,05 (m, 1H), 8,30 - 8,26 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 2,85 - 2,80 (m, 7H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 121: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-*N*-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

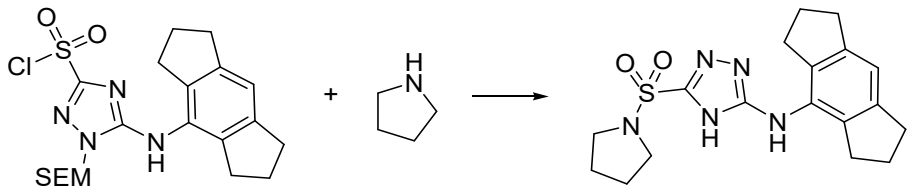


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 5-(aminometil)pirrolidin-2-ona y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 11 % de rendimiento) como una goma amarilla pegajosa.

LCMS m/z 417,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,97 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,00 - 7,98 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,55 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,16 - 2,01 (m, 3H), 2,00 - 1,92 (m, 4H), 1,76 - 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 122: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



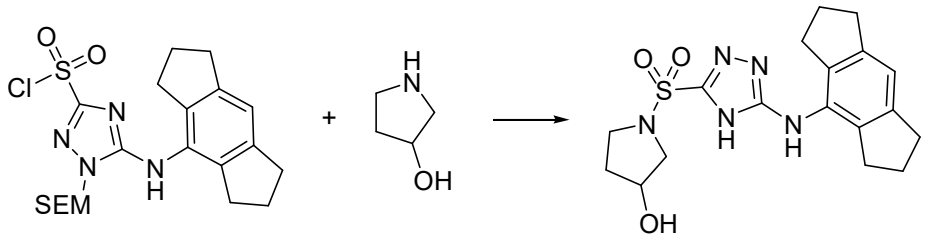
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de pirrolidina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-

etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 374,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,02 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,39 - 3,24 (m, 4H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,79 - 1,73 (m, 4H).

Ejemplo 123: 1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-ol

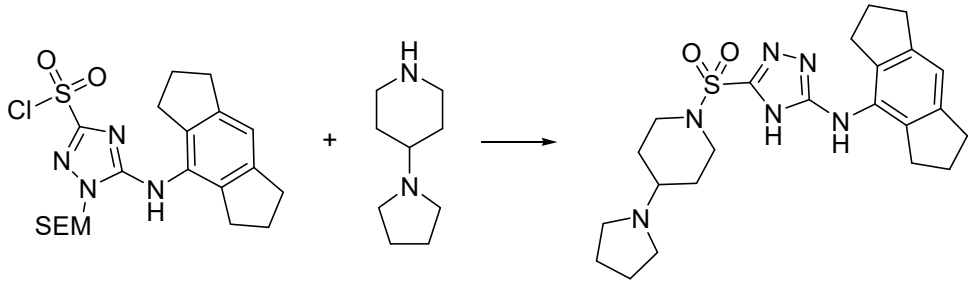


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de pirrolidin-3-ol y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 9 % de rendimiento) como una goma amarilla.

LCMS m/z 390,5 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,01 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,23 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 3H), 3,11 (dd, J = 10,4, 2,7 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,75 - 1,68 (m, 1H).

Ejemplo 124: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



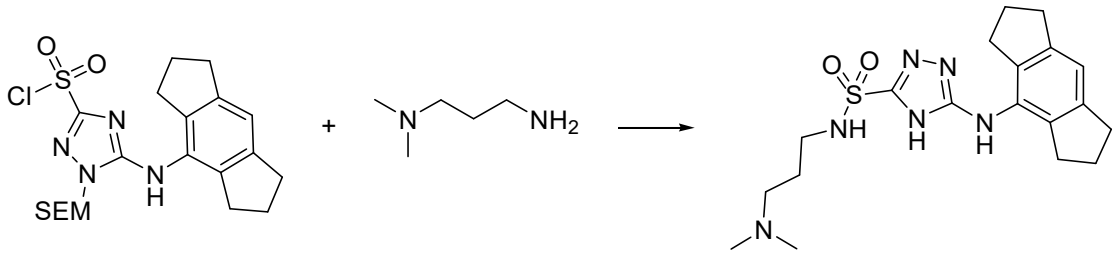
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 4-(pirrolidin-1-il)piperidina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el

compuesto del título (7 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 457,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,05 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 6H), 2,66 - 2,56 (m, 8H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,73 - 1,67 (m, 4H), 1,52 - 1,41 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 125: *N*-(3-(dimetilamino)propil)-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

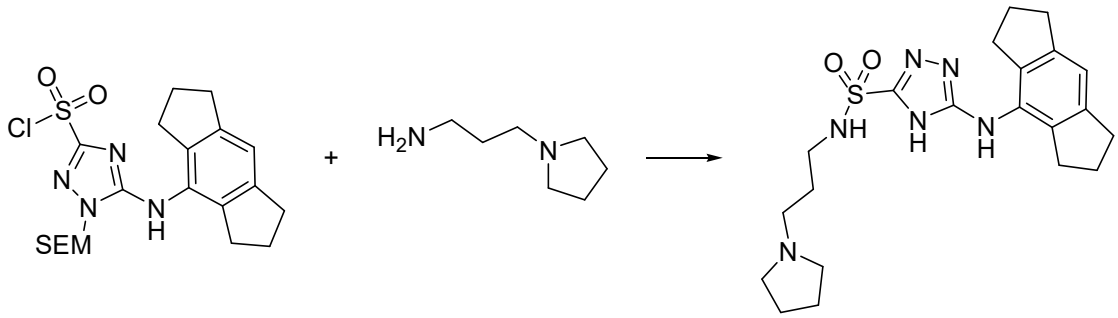


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de *N*^{1},*N*^{1}-dimetilpropano-1,3-diamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 405,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,97 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,46 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,61 (p, J = 7,1 Hz, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 126: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



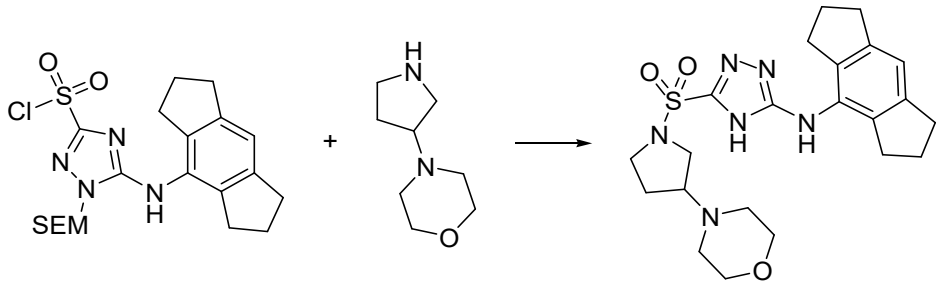
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el

compuesto del título (17 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 431,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,96 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,59 - 2,52 (m, 6H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,77 - 1,66 (m, 4H), 1,62 (p, J = 7,1 Hz, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 127: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-morfolinopirrolidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

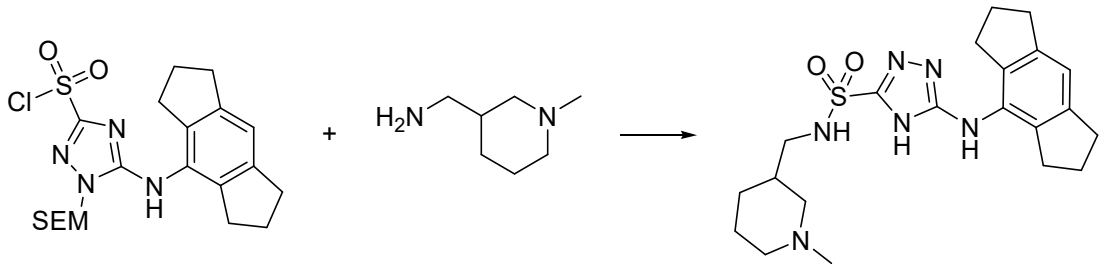


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 4-(pirrolidin-3-il)morfolina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 459,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,10 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 5H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 1H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,72 - 2,57 (m, 5H), 2,43 - 2,20 (m, 4H), 2,08 - 1,90 (m, 5H), 1,76 - 1,55 (m, 1H).

Ejemplo 128: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-*N*-((1-metilpiperidin-3-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



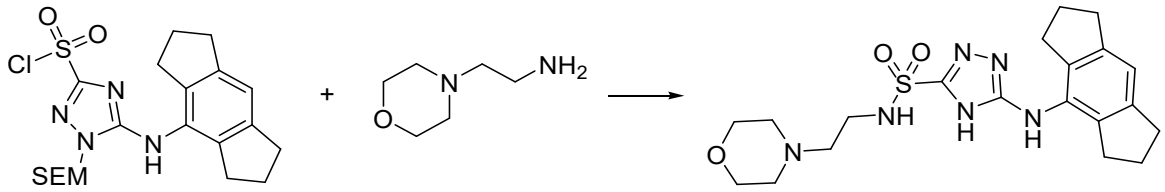
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de (1-metilpiperidin-3-il)metanamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el

compuesto del título (15 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 431,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,08 - 2,92 (m, 2H), 2,91 - 2,77 (m, 6H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,13 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 1,96 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 1H), 1,07 - 0,89 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 129: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-morfolinoetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

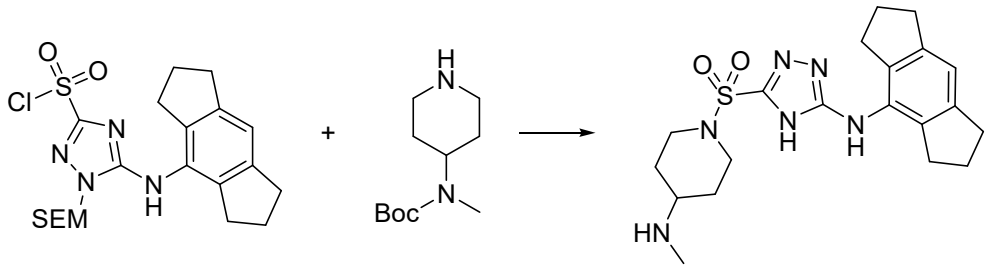


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 2-morfolinoetanamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 433,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,87 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H) 6,95 (s, 1H), 3,53 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,07 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,44 - 2,27 (m, 6H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 130: 1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N*-metilpiperidin-4-amina

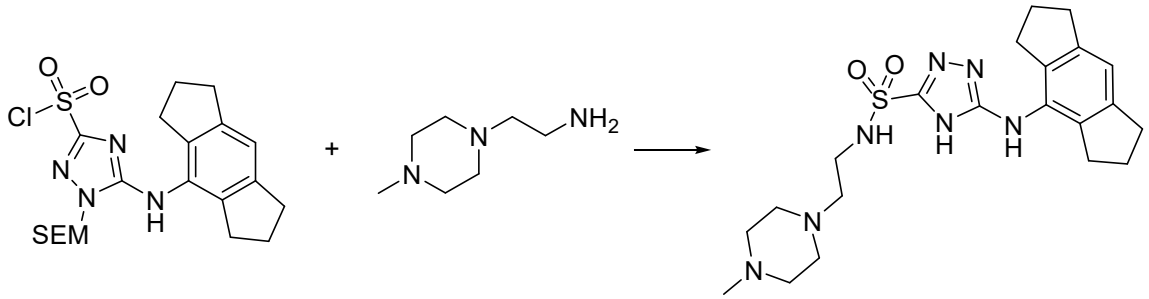


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de metil(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 417,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,22 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 2,89 - 2,73 (m, 6H), 2,70 - 2,64 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,03 - 1,89 (m, 7H), 1,46 - 1,33 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 131: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

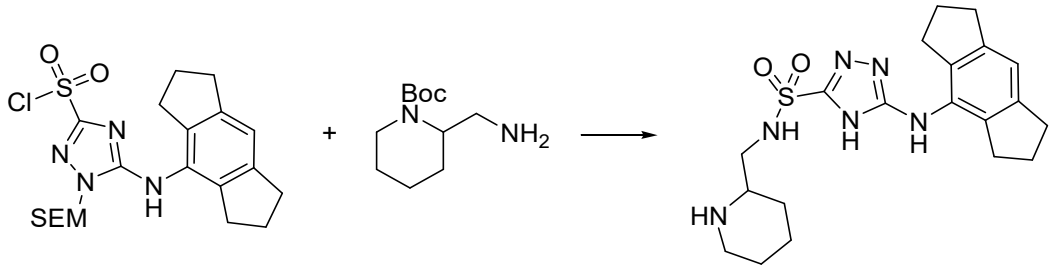


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 446,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,04 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,45 - 2,27 (m, 10H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 132: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(piperidin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



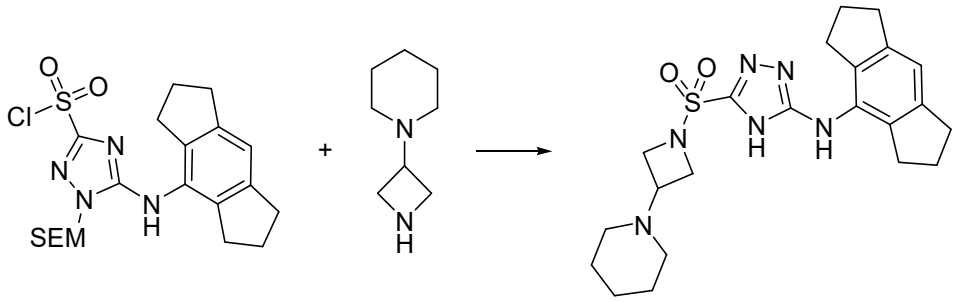
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido

blanco floculante.

LCMS m/z 417,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,07 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 3H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 1,96 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 1H), 1,43 - 1,24 (m, 3H), 1,15 - 1,04 (m, 1H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 133: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(piperidin-1-il)azetidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

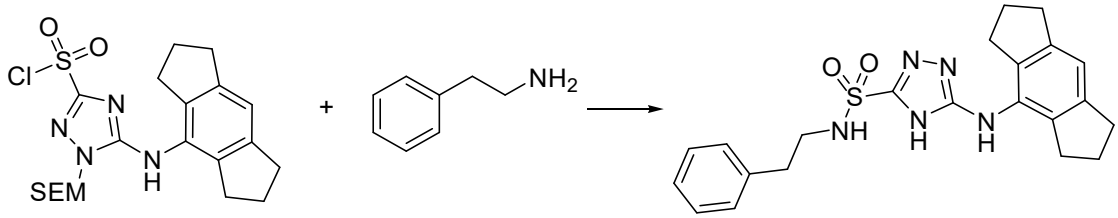


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de diclorhidrato de 1-(azetidin-3-il)piperidina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 11 % de rendimiento) como una goma amarilla pegajosa.

LCMS m/z 443,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,28 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 5H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,68 - 1,28 (m, 6H). Cuatro protones ocultados por el pico de agua.

Ejemplo 134: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



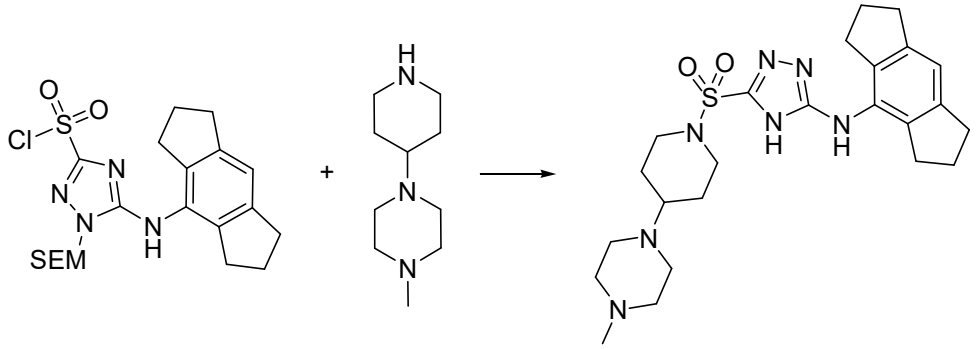
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 2-

feniletanamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 424,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,95 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 2H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,94 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 135: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

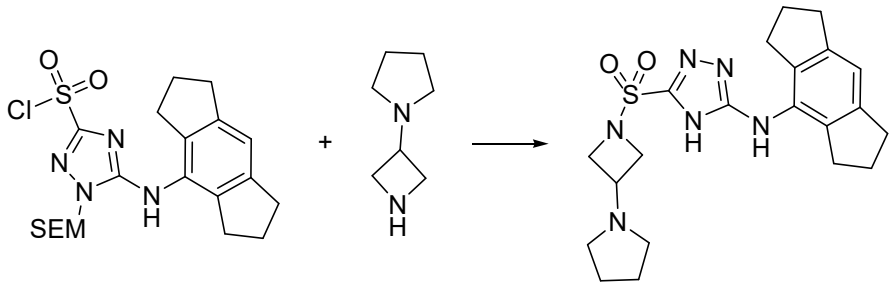


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 5 % de rendimiento) como una goma amarilla pegajosa.

LCMS m/z 486,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,02 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,67 (app d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,75 (td, J = 12,3, 2,5 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,49 - 2,36 (m, 8H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 136: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

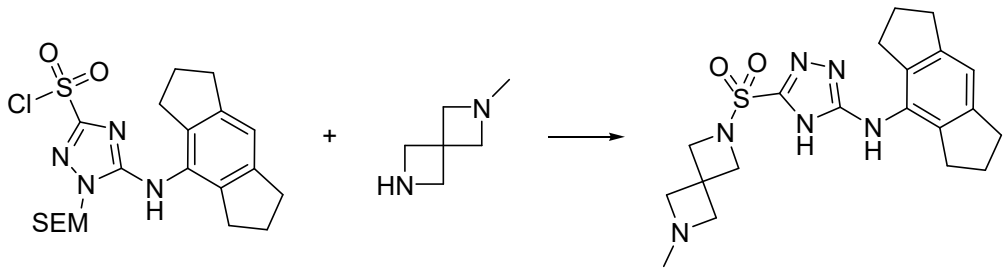


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de diclorhidrato de 1-(azetidin-3-il)pirrolidina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 429,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,01 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,90 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 8,4, 6,2 Hz, 2H), 3,37 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,40 - 2,26 (m, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,74 - 1,57 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.

<u>Ejemplo 137</u>: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

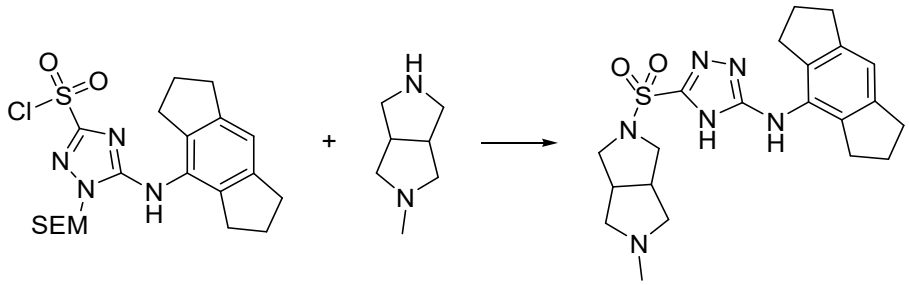


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de bis(2,2,2-trifluoroacetato de 2-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptano y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 415,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,03 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,31 (s, 4H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (p, J = 7,5 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 138: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

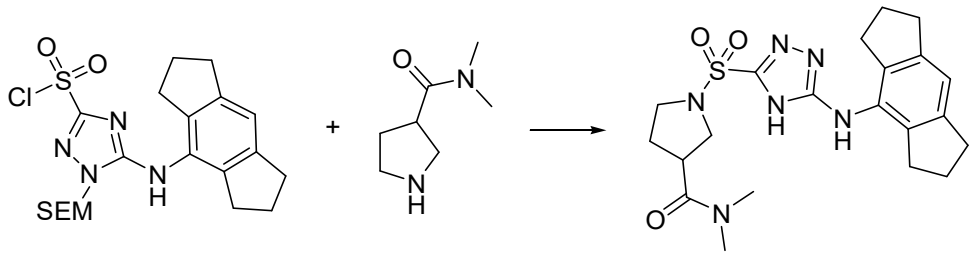


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 2-metiloctahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 429,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,94 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,06 - 2,99 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,77 (br s, 2H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,01 - 1,91 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 139: 1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-carboxamida

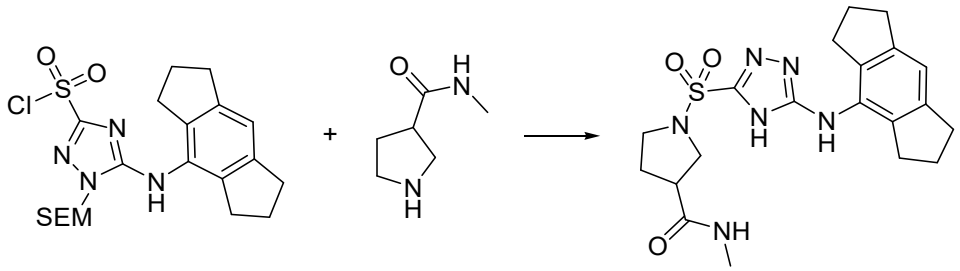


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y N,N-dimetil-pirrolidin-3-carboxamida para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS m/z 445,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,86 - 2,78 (m, 7H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,06 - 1,93 (m, 5H), 1,90 - 1,80 (m, 1H).

Ejemplo 140: 1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N*-metilpirrolidin-3-carboxamida

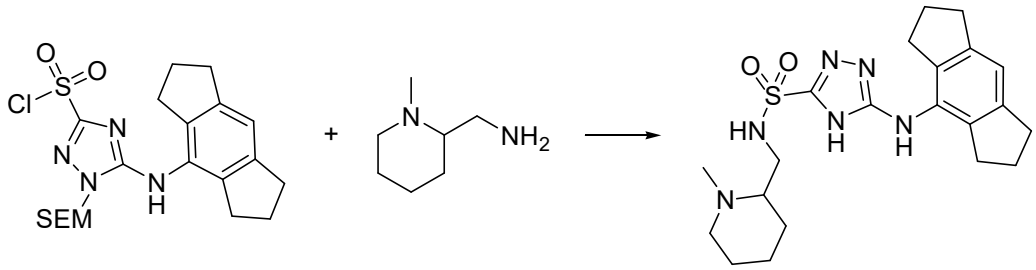


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y *N*-metilpirrolidin-3-carboxamida para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS m/z 431,5 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,88 (br. s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,57 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 5H), 1,92 - 1,83 (m, 1H).

Ejemplo 141: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

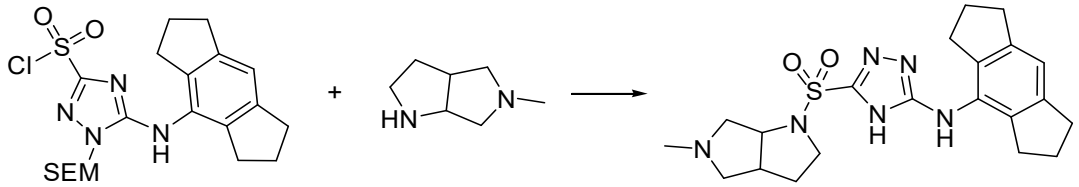


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y (1-metilpiperidin-2-il)metanamina para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco pálido.

LCMS m/z 431,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (metanol-d_4) δ 7,04 (s, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,89 - 2,87 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,81 - 2,70 (m, 4H), 2,14 - 2,03 (m, 4H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 1H). No se observaron 3 protones intercambiables.

Ejemplo 142: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

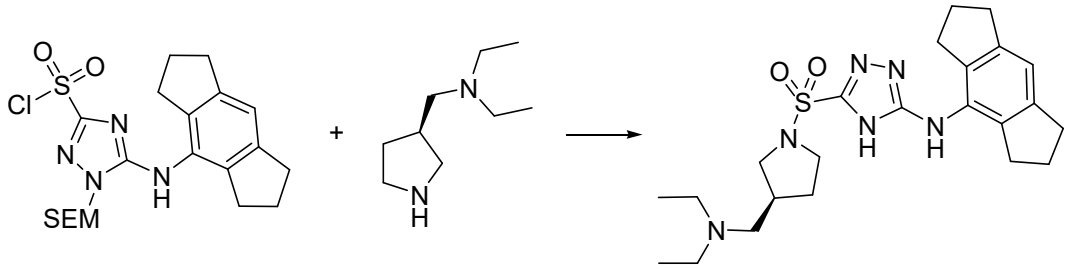


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de 5-metiloctahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 429,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,95 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 5H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable. Un protón ocultado por el solvente.

Ejemplo 143: (*S*)-5-((3-((dietilamino)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

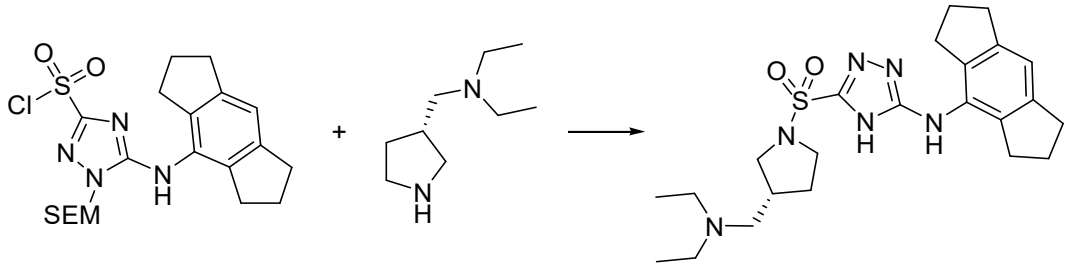


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de (*R*)-*N*-etil-*N*-(pirrolidin-3-ilmetil)etanamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 459,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,96 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 10,1, 6,4 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,45 - 2,34 (m, 4H), 2,29 - 2,17 (m, 3H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,55 - 1,44 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 144: (*R*)-5-((3-((dietilamino)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

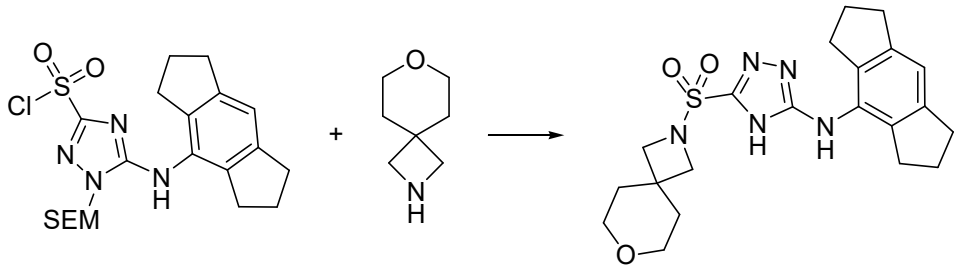


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de (*S*)-*N*-etil-*N*-(pirrolidin-3-ilmetil)etanamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 459,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,96 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,44 - 2,35 (m, 4H), 2,27 - 2,17 (m, 3H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 145: 5-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-ilsulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



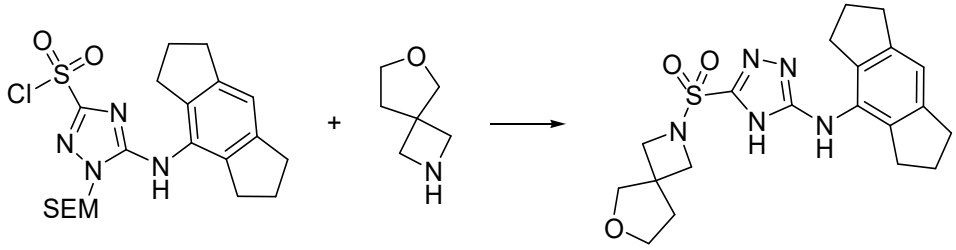
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de hemioxalato de 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 430,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,17 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,41 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,49 (t, J =

5,2 Hz, 4H).

Ejemplo 146: 5-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-ilsulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

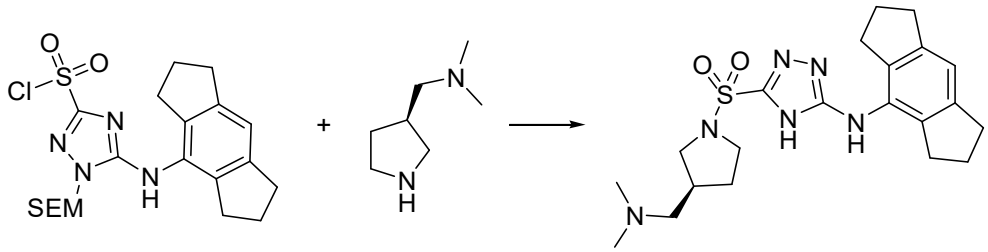


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de oxalato de 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octano y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 416,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,21 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 4H), 3,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

Ejemplo 147: (*S*)-5-((3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



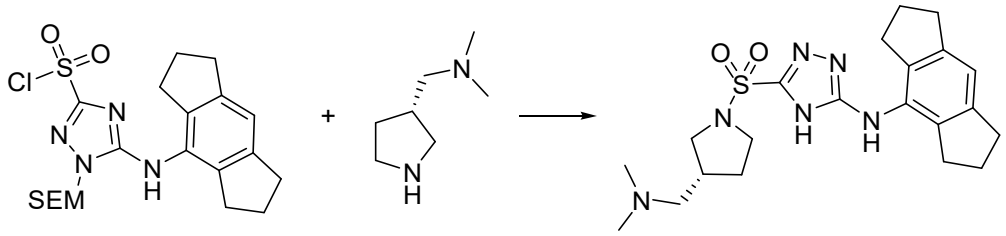
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de (*R*)-*N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)metanamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 431,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,97 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,26 (p, J =

7,5 Hz, 1H), 2,10 (m, 7H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,54 - 1,42 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable. Un protón alifático ocultado por el solvente.

Ejemplo 148: (*R*)-5-((3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

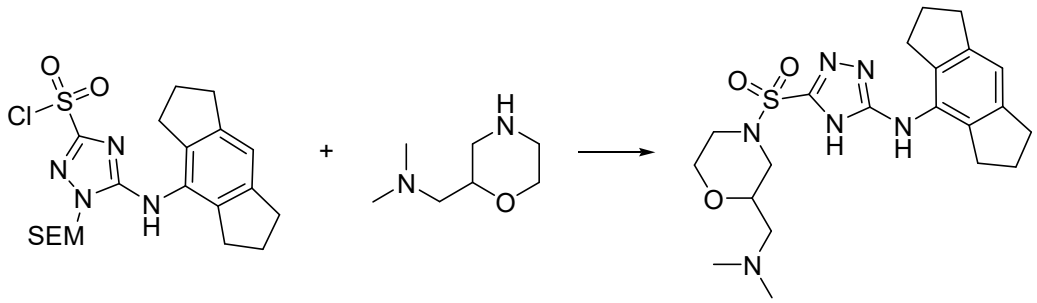


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de (*S*)-*N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)metanamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 431,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,16 - 8,82 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,22 – 2,18 (m, 7H), 2,03 - 1,88 (m, 5H), 1,55 - 1,45 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable. Un protón alifático ocultado por el solvente.

Ejemplo 149: 5-((2-((dimetilamino)metil)morfolino)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



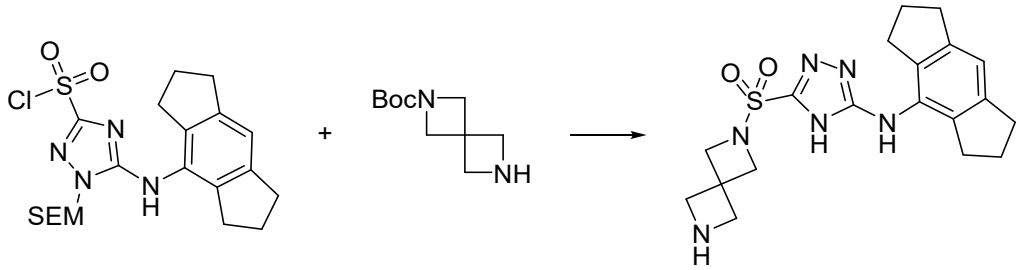
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de *N,N*-dimetil-1-(morfolin-2-il)metanamina y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco

floculante.

LCMS m/z 447,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,64 - 3,42 (m, 4H), 2,87 - 2,72 (m, 5H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,38 (br. s, 2H), 2,24 - 2,15 (m, 6H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable. Un protón alifático ocultado por el solvente.

Ejemplo 150: 5-(2,6-Diazaspiro[3.3]heptan-2-ilsulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

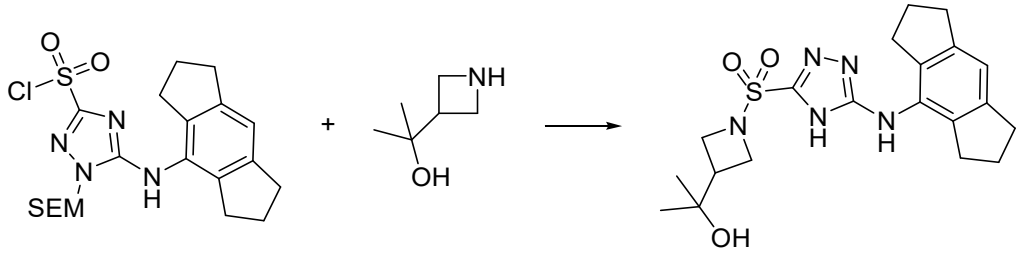


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de hemioxalato de 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 401,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,10 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,67 (s, 4H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 2,01 - 1,92 (m, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 151: 2-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)azetidin-3-il)propan-2-ol



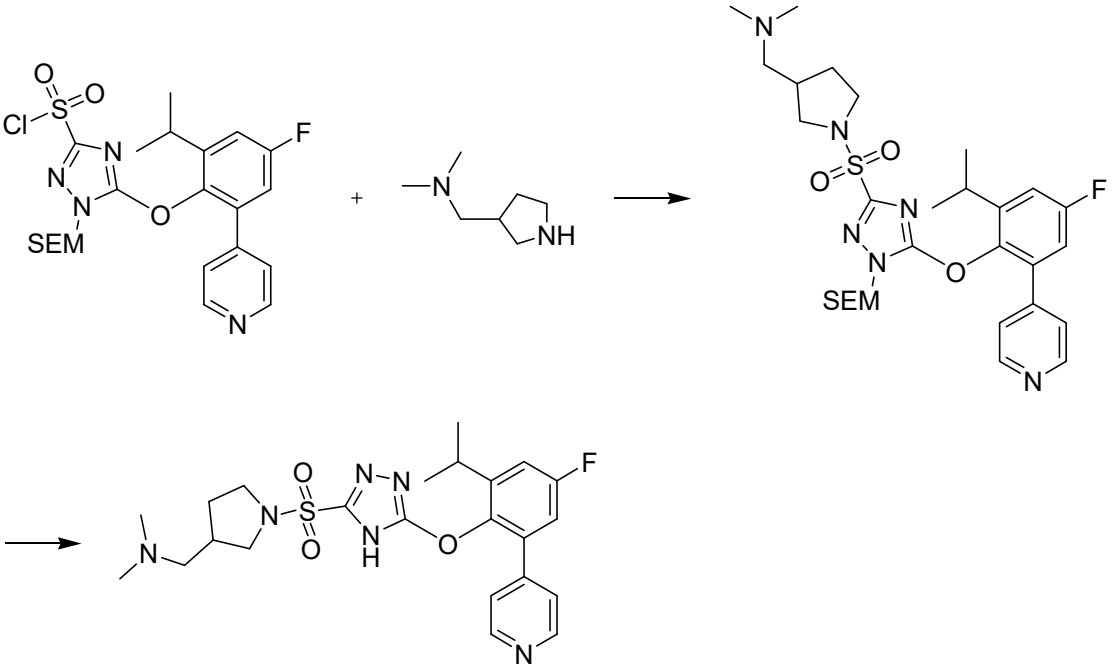
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-

4-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 83**) a partir de clorhidrato de 2-(azetidin-3-il)propan-2-ol y cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS m/z 418,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,96 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 4H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 0,92 (s, 6H). No se observó un protón intercambiable. Un protón alifático ocultado por el solvente.

Ejemplo 152: 1-(1-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenoxi)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina



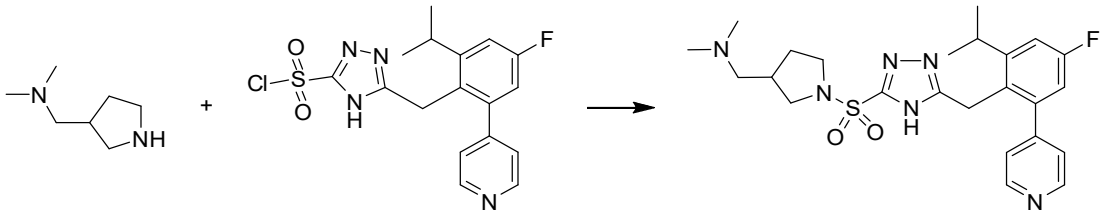
Etapa A: A una solución de cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B8**) (51 mg, 96,93 µmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se le agregó *N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)metanamina (12 mg, 96,93 µmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep (SiO_2, diclorometano: metanol, 10:1) para proporcionar 1-(1-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (40 mg, rendimiento en tres etapas: 52,3 %, 100 % de pureza en LCMS) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,14 (dd, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H),

2,31-2,20 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,24 (d, 6H), 0,93 (t, 2H), 0,04 (s, 9H).
LCMS: m/z 619,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa B: A una solución de 1-(1-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (40 mg, 64,70 µmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se le agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Waters Xbridge C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 5 %-35 %, 10 minutos) para proporcionar el compuesto del título (11,32 mg, 35,8 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,09 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,39-2,29 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,49-1,35 (m, 1H), 1,20 (dd, 6H). No se observó un protón intercambiable.
LCMS: m/z 489,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 153: 1-(1-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina

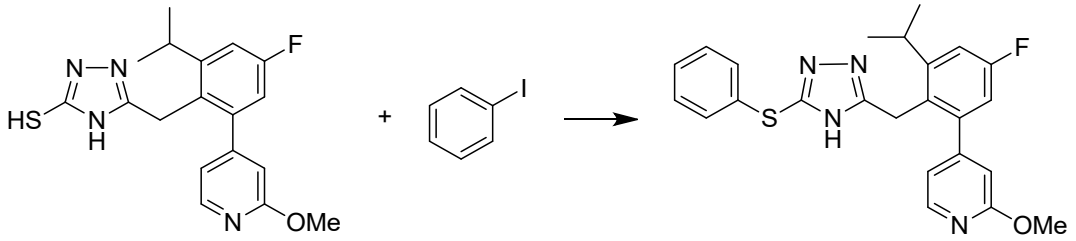


A una solución de cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)bencil)-4H-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio R13**) (120 mg, 303,91 µmol, 1 eq) en DCM (2 mL) se le agregó DIPEA (393 mg, 3,04 mmol, 10 eq) y *N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)metanamina (58 mg, 455,87 µmol, 1,5 eq) en una parte. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Xtimate C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua ($NH_3.H_2O$ al 0,04 % + NH_4HCO_3 10mM); B: MeCN]; B %: 5 %-35 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (36,09 mg, rendimiento en dos etapas: 24,4 %, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (dd, 2H), 7,22 (dd, 2H), 7,11 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,05

(s, 2H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,54-3,53 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,32-2,30 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,18 (dd, 6H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 487,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 154: 4-(5-fluoro-3-isopropil-2-((5-(feniltio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-metil)fenil)-2-metoxipiridina

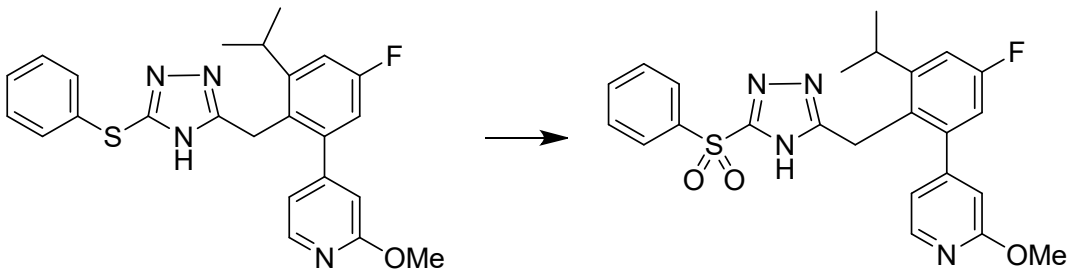


A una solución de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio R15**) (300 mg, 836,98 µmol, 1 eq) en dioxano (1 mL) se le agregó yodobenceno (162 mg, 795,13 µmol, 0,95 eq), CuI (318 mg, 1,67 mmol, 2 eq) y *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (1,48 g, 16,74 mmol, 20 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 0,5 horas en N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo, 50:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 49,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,07 (dd, 1H), 6,81-6,78 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 1H), 1,14 (d, 6H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 435,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 155: 4-(5-fluoro-3-isopropil-2-((5-(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-metil)fenil)-2-metoxipiridina



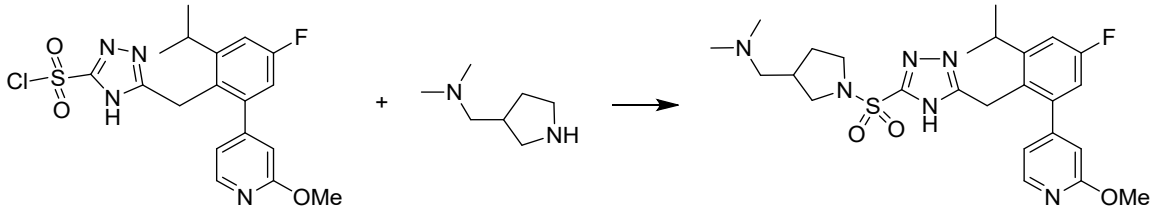
A una solución de 4-(5-fluoro-3-isopropil-2-((5-(feniltio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-metil)fenil)-2-metoxipiridina (**Ejemplo 154**) (180 mg, 414,24 µmol, 1 eq) en MeOH (1,5 mL) y H_2O (1,5 mL) se le agregó oxona (509 mg, 828,49 µmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12

horas. La solución de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las fases orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 mL), y luego a la solución que antecede se le agregó 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (200 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Waters Xbridge C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 15 %-45 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (90,43 mg, 46,61 % de rendimiento, 99,6 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06-8,02 (m, 3H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,02-2,93 (m, 1H), 1,06 (d, 6H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 467,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

<u>Ejemplo 156:</u> 1-(1-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina

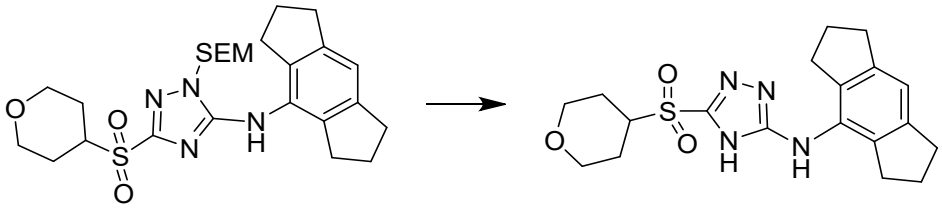


A una solución de *N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)metanamina (54 mg, 423,65 µmol, 1,5 eq) en DCM (4 mL) se le agregó cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)-bencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio R16**) (120 mg, 282,44 µmol, 1 eq) y DIEA (365 mg, 2,82 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Xtimate C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 20 %-50 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (15,07 mg, rendimiento en 2 etapas: 5,2 %, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz ,$CDCl_3$) δ 8,14 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,81-6,78 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,42-2,18 (m, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,10-1,97, (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,15-1,13 (m, 6H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 517,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 157: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

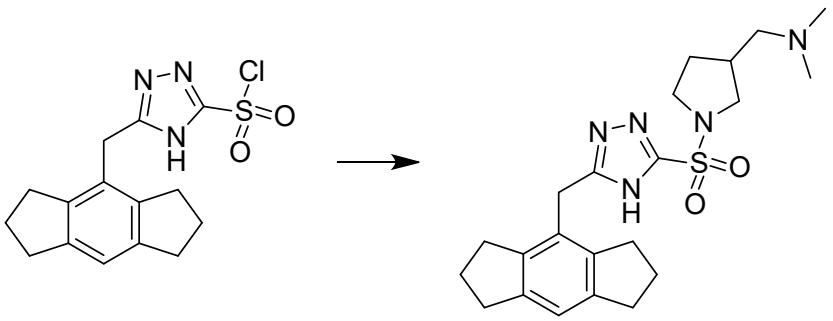


A una solución de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Intermedio B10**) (110 mg, 212,05 µmol, 1 eq) en THF (1 mL) se le agregó TBAF (1 M, 848,20 µL, 4 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con solución acuosa de HCl 1 N (3 × 5 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 % v/v), B: MeCN]; B %: 40 %-65 %, 9 minutos) para proporcionar el compuesto del título (65,03 mg, 78,94 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,02 (s, 1H), 4,03 (dd, 2H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,90 (t, 4H), 2,73 (t, 4H), 2,11-2,03 (m, 4H), 1,96-1,78 (m, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.

LCMS: m/z 389,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 158: 1-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina



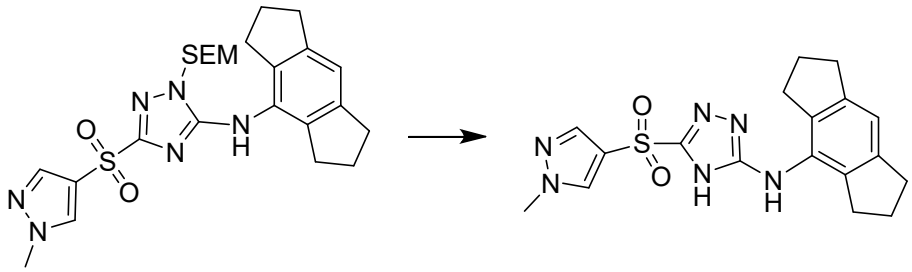
A una solución de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio R17**) (100 mg, 296,01 µmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se le agregó DIPEA (115 mg, 888,04 µmol, 3 eq) y *N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)metanamina (38 mg, 296,01 µmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con agua (3 × 5 mL) y salmuera (3 × 5 mL). La capa

orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Luna C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,075 % v/v), B: MeCN]; B %: 18 %-48 %, 9 minutos) para proporcionar el compuesto del título (13,42 mg, rendimiento en dos etapas: 6,7 %, 100 % de pureza en LCMS, sal de TFA) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,02 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 3H), 2,89-2,83 (m, 10H), 2,76 (t, 4H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 5H), 1,68-1,58 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 430,5 $(M+H)^+$ (ES^+)

Ejemplo 159: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

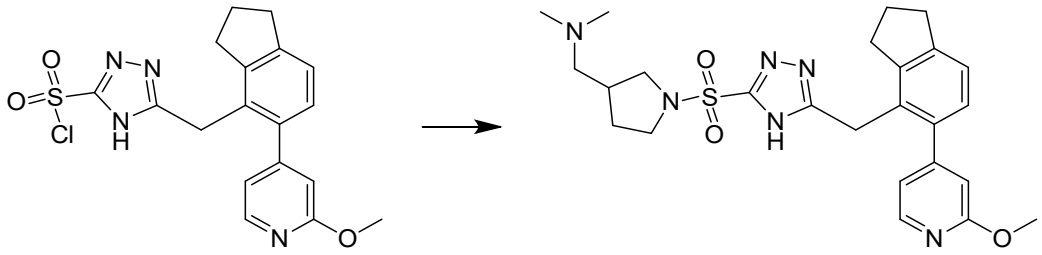


A una solución de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Intermedio B12**) (150 mg, 291,42 µmol, 1 eq) en THF (1 mL) se le agregó TBAF (1 M, 1,17 mL, 4 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con solución acuosa de HCl 1 N (3 × 5 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 % v/v), B: MeCN]; B %: 38 %-58 %, 10 minutos) para proporcionar el compuesto del título (21,7 mg, 19,17 % de rendimiento, 99 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,81 (t, 4H), 2,57 (t, 4H), 1,98-1,91 (m, 4H).

LCMS: m/z 385,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 160: 1-(1-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina

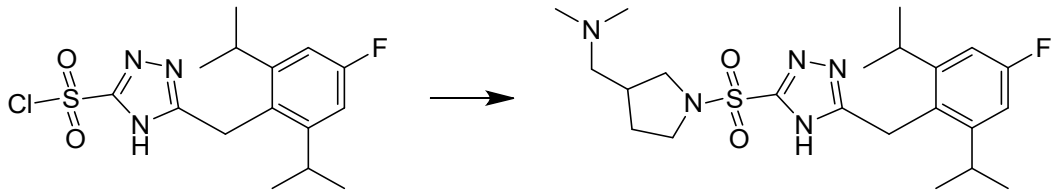


A una solución de cloruro de 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (190 mg, 469,29 µmol, 1 eq) en DCM (4 mL) se le agregó DIPEA (303 mg, 2,35 mmol, 5 eq) y *N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)metanamina (66 mg, 516,22 µmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Luna C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,075 % v/v), B: MeCN]; B %: 18 %-48 %, 9 min) para proporcionar el compuesto del título (57,62 mg, rendimiento en dos etapas: 20,0 %, 97,8 % de pureza en HPLC, sal de TFA) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 4,15 (s, 2H) , 3,94 (s, 3H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,82 (t, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 3H), 1,69-1,63 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable ni protón de TFA.

LCMS: m/z 497,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 161: 1-(1-((5-(4-fluoro-2,6-diisopropilbencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-sulfonil)pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina



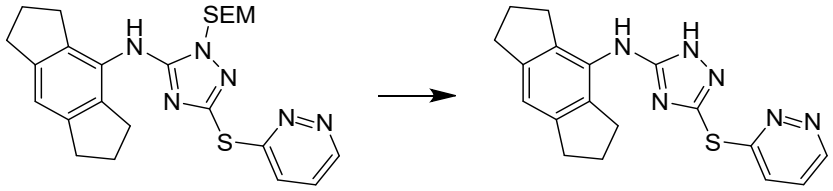
A una mezcla de cloruro de 5-(4-fluoro-2,6-diisopropilbencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio R19**) (0,25 g, 694,74 µmol, 1 eq) en DCM (4 mL) se le agregó DIPEA (269 mg, 2,08 mmol, 3 eq) y *N,N*-dimetil-1-pirrolidin-3-ilmetanamina (134 mg, 1,04 mmol, 1,5 eq) en una parte. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. La solución de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep (columna: Luna C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,075 % v/v), MeCN]; B%: 22 %-52 %, 9 min) para proporcionar el compuesto del título (12,76 mg, rendimiento en dos

etapas: 4,1 %, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,94 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,71-3,70 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 5H), 2,88 (s, 6H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,17 (d, 12H). No se observó un protón intercambiable.

LCMS: m/z 452,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 162: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridazin-3-iltio)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



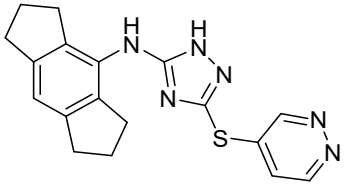
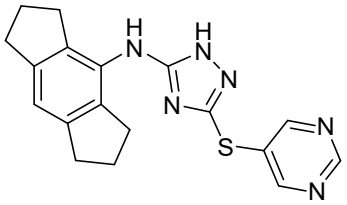
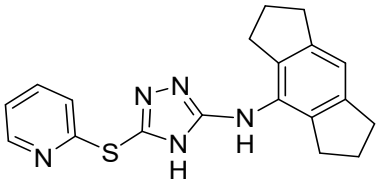
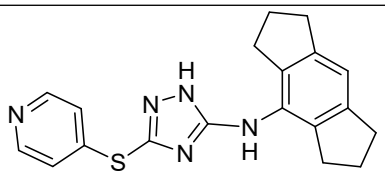
A una solución de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridazin-3-iltio)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Intermedio B13**) (210 mg, 436,86 µmol, 1 eq) en THF (10 mL) se le agregó TBAF (1 M en THF, 1,75 mL, 4 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (150 mg, en bruto) como un sólido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,78 (t, 4H), 2,64 (t, 4H), 1,98-1,95 (m, 4H).

LCMS: m/z 351,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

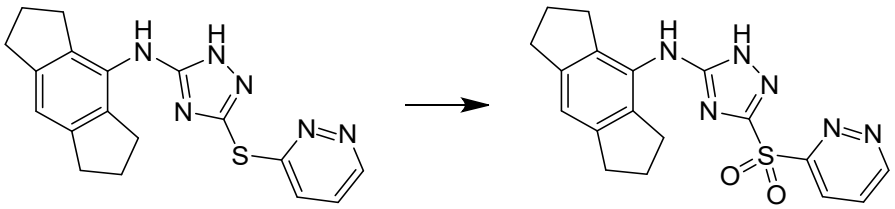
Los siguientes ejemplos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general para el **Ejemplo 162**, a partir de los compuestos intermedios indicados en la columna “A partir de”:

Ejemplo	**Estructura**	**Espectro de ^{1}H NMR**	**LCMS**	**A partir de**

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS	A partir de
163	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridazin-4-iltio)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,81 (t, 4H), 2,65 (t, 4H), 1,99-1,96 (m, 4H).	m/z 351,1 $(M+H)^+$ (ES^+);	B33
164	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(pirimidin-5-iltio)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 2,80 (t, 4H), 2,60 (t, 4H), 1,97-1,93 (m, 4H).	m/z 351,1 $(M+H)^+$ (ES^+);	B32
165	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(piridin-2-iltio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 （ d, 1H, 7,65 （ t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,90 (t, 4H), 2,80 (t, 4H), 2,11-2,03 (m, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.	m/z 349,9 $(M+H)^+$ (ES^+);	B20
166	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridin-4-iltio)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,42-8,40 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,93 (s, 1H), 2,81 (t, 4H), 2,65 (t, 4H), 1,96-1,94 (m, 4H).	m/z 350,2 $(M+H)^+$ (ES^+);	B26

Ejemplo 167: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridazin-3-ilsulfonil)-1*H*-1,2,4-

triazol-5-amina



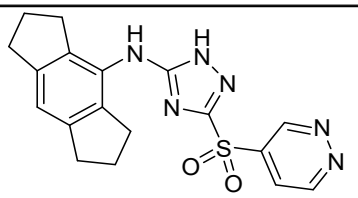
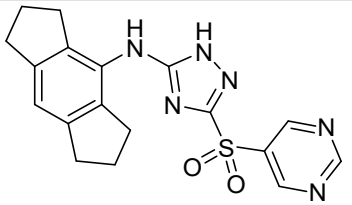
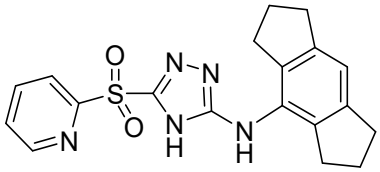
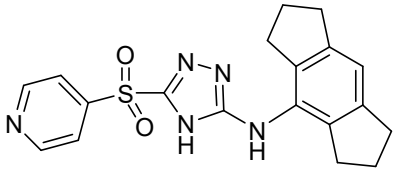
Se preparó una solución de molibdato de amonio (20 mg, 99,8 µmol, 0,25 eq) en H_2O_2 (1,8 g, 15,98 mmol, 30 % de pureza en H_2O, 40 eq) a 0 °C. A una solución de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridazin-3-iltio)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 162**) (140 mg, 399,50 µmol, 1 eq) en EtOH (5 mL) se le agregó por goteo la solución que antecede a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 horas. Luego, la reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (10 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se concentró al vacío para retirar el EtOH. El residuo se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las fases orgánicas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (2 mL). A la solución que antecede se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (30 mg). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 % v/v); B: MeCN]; B %: 35 %-55 %, 10 min) para proporcionar el compuesto del título (15,82 mg, rendimiento: 10,25 %, 99 % de pureza en LCMS) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,86 (t, 4H), 2,65 (t, 4H), 2,06-2,01 (m, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.

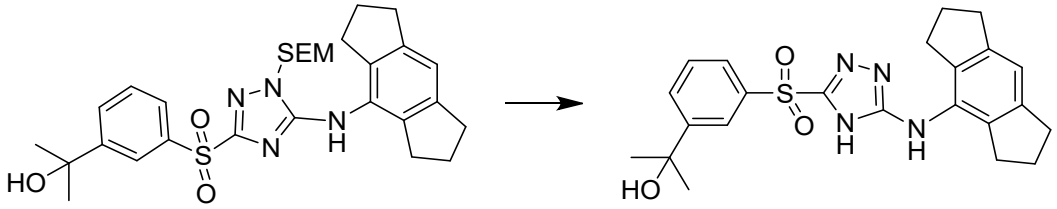
LCMS: m/z 383,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general para el **Ejemplo 167**, partiendo de los Ejemplos 163 a 166, respectivamente.

Ejemplo	**Estructura**	**Espectro de ^{1}H NMR**	**LCMS**

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
168	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(piridazin-4-ilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,68 (d, 1H), 9,58 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,88 (t, 4H), 2,64 (t, 4H), 2,07-1,99 (m, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.	m/z 383,1 $(M+H)^+$ (ES^+)
169	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-(pirimidin-5-ilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 9,32 (s, 2H),7,00 (s, 1H), 2,88 (t, 4H), 2,65 (t, 4H), 2,06-2,01 (m, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.	m/z 383,1 $(M+H)^+$ (ES^+)
170	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(piridin-2-ilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,86 (t, 4H), 2,64 (t, 4H), 2,05-1,99 (m, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.	m/z 381,9 $(M+H)^+$ (ES^+)
171	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(piridin-4-ilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,93 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,80 (t, 4H), 2,52 (t, 4H), 1,92 (m, 4H).	m/z 382,2 $(M+H)^+$ (ES^+)

Ejemplo 172: 2-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)fenil)propan-2-ol



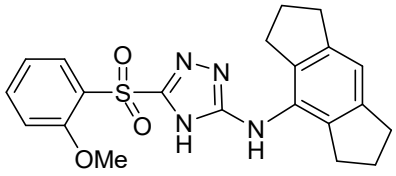
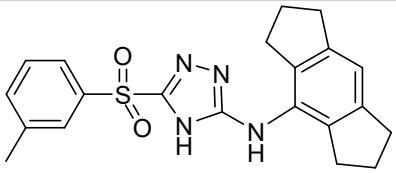
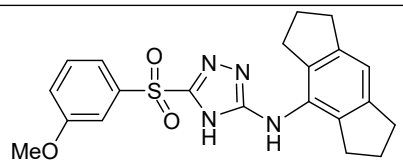
A una solución de 2-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)fenil)propan-2-ol (**Intermedio B35**) (60 mg, 105,49 µmol, 1 eq) en THF (0,5 mL) se le agregó TBAF (1 M, 421,94 µL, 4 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con solución acuosa de HCl 1 N (3 × 5 mL), luego se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 × 5 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Luna C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,075 % v/v), B: MeCN]; B %: 38 %-68 %, 2 minutos) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 25,4 % de rendimiento, 98 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

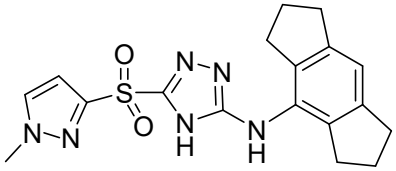
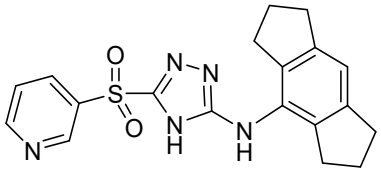
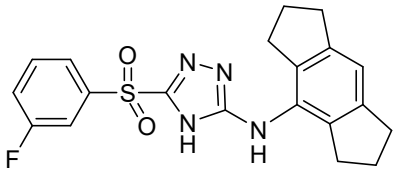
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (t, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,86 (t, 4H), 2,62 (t, 4H), 2,05-1,97 (m, 4H), 1,54 (s, 6H). No se observaron tres protones intercambiables.

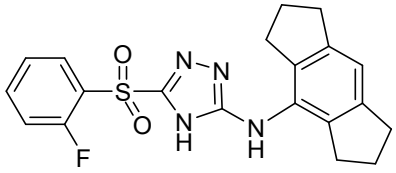
LCMS: m/z 439,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general para el **Ejemplo 172**, a partir de los compuestos intermedios indicados en la columna “A partir de”:

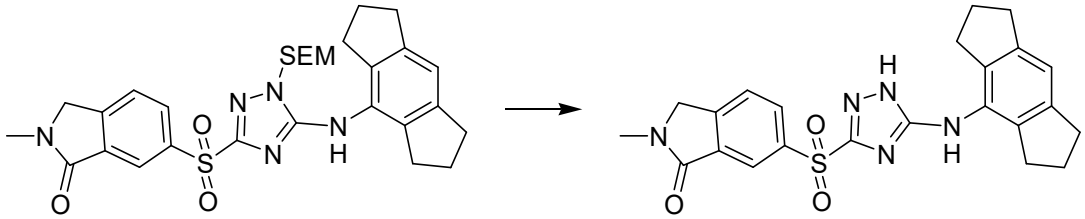
Ejemplo	**Estructura**	**Espectro de ^{1}H NMR**	**LCMS**	**A partir de**

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS	A partir de
173	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((2-metoxifenil)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,82-2,76 (m, 4H), 2,54-2,50 (m, 4H), 1,91-1,84 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 410,9 $(M+H)^+$ (ES^+)	B37
174	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(m-tolilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (br s, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 2,87 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 395,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B41
175	 N-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-metoxifenil)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,88 (t, 4H), 2,68 (t, 4H), 2,06-1,97 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 410,9 $(M+H)^+$ (ES^+)	B42

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS	A partir de
176	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,87 (t, 4H), 2,72 (t, 4H), 2,05-1,97 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 385,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B44
177	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(piridin-3-ilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (d, 1H), 8,87-8,85 (m, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 2,87 (t, 4H), 2,63 (t, 4H), 2,05-1,98 (t, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.	m/z 381,9 $(M+H)^+$ (ES^+)	B45
178	 5-((3-fluorofenil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,88 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,05-1,97 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 399,1 $(M+H)^+$ (ES^+)	B46

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS	A partir de
179	 5-((2-fluorofenil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ. 8,12 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,83 (t, 4H), 2,7 (t, 4H), 2,01-1,93 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 399,1 $(M+H)^+$ (ES^+)	B48

Ejemplo 180: 6-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-2-metilisoindolin-1-ona

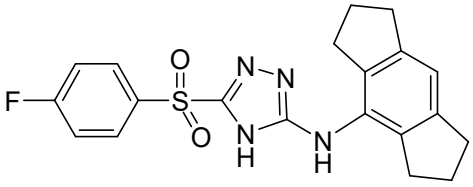
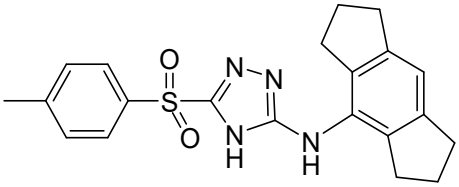


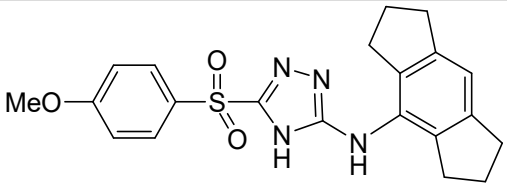
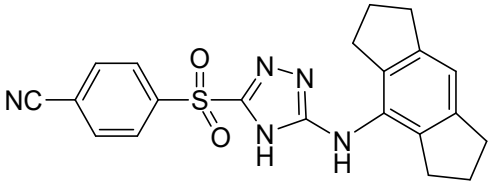
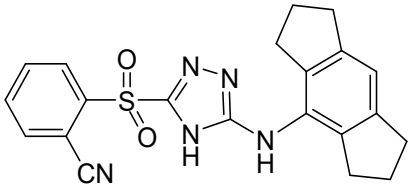
A una solución de 6-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-2-metilisoindolin-1-ona (**Intermedio B36**) (20 mg, 34,50 µmol, 1 eq) en MeOH (1 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 8,62 µmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Luna C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 % v/v), B: MeCN]; B %: 30 %-60 %, 11 min) para proporcionar el compuesto del título (4,44 mg, 28,67 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,77 (t, 4H), 2,52-2,51 (m, 4H), 1,93-1,86 (m, 4 H).

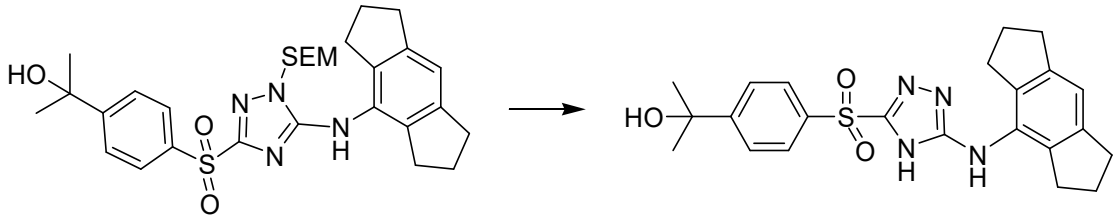
LCMS: m/z 450,0 $(M+H)^+$ (ES^+)

Los siguientes ejemplos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general para el **Ejemplo 180**, a partir de los compuestos intermedios indicados en la columna “A partir de”:

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS	A partir de
181	 5-((4-fluorofenil)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (dd, 2H), 7,48 (t, 2H), 6,92 (s, 1H), 2,76 (t, 4H), 2,44 (t, 4H), 1,92-1,84 (m, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.	m/z 399,0 $(M+H)^+$ (ES^+)	B40
182	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-5-tosil-4H-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,88 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 395,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B43

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS	A partir de
183	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((4-metoxifenil)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,87 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,02-1,98 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 411,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B49
184	 4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,91 (t, 4H), 2,68 (t, 4H), 2,09-2,02 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 406,2 $(M+H)^+$ (ES^+)	B50
185	 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (dd, 1H), 7,90-7,77 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,87-2,84 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,04-1,96 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 406,0 $(M+H)^+$ (ES^+)	B51

Ejemplo 186: 2-(4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)fenil)propan-2-ol

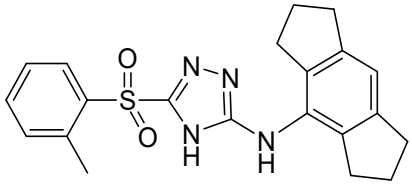
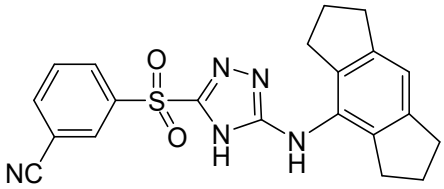


A una solución de 2-(4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)fenil)propan-2-ol (**Intermedio B39**) (140 mg, 246,13 µmol, 1 eq) en DCM (4 mL) se le agregó TFA (4 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 mL) y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Waters Xbridge C18, 150 mm*25 mm*5 µm; fase móvil: [A: agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v); B: MeCN]; B %: 10 %-43 %, 10 minutos) para proporcionar el compuesto del título (49,16 mg, 45,54 % de rendimiento, 100 % de pureza en LCMS) como un sólido blanco.

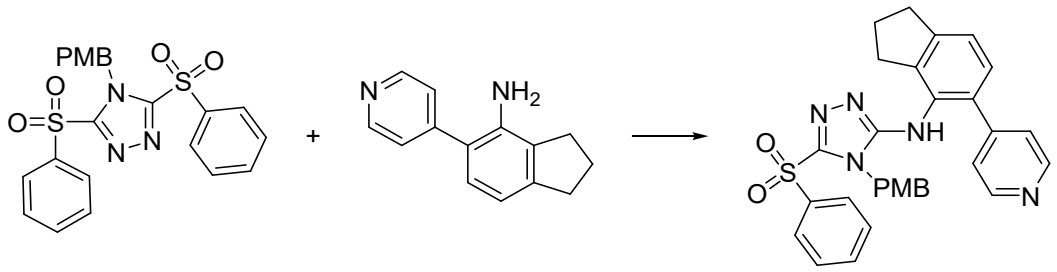
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 2,88 (t, 4H), 2,68 (t, 4H), 2,05-1,97 (m, 4H), 1,60 (s, 6H). No se observaron tres protones intercambiables.

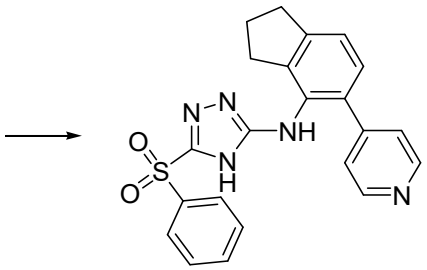
Los siguientes ejemplos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general para el **Ejemplo 186**, a partir de los compuestos intermedios indicados en la columna “A partir de”:

Ejemplo	**Estructura**	**Espectro de ^{1}H NMR**	**LCMS**	**A partir de**

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS	A partir de
187	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(*o*-tolilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,85-2,81 (m, 4H), 2,64-2,60 (m, 7H), 2,00-1,92 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 395,0 $(M+H)^+$ (ES^+)	B38
188	 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,15 (br s, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,90 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,08-2,00 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 406,2 $(M+H)^+$ (ES^+);	B47

Ejemplo 189: 5-(fenilsulfonil)-*N*-(5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina





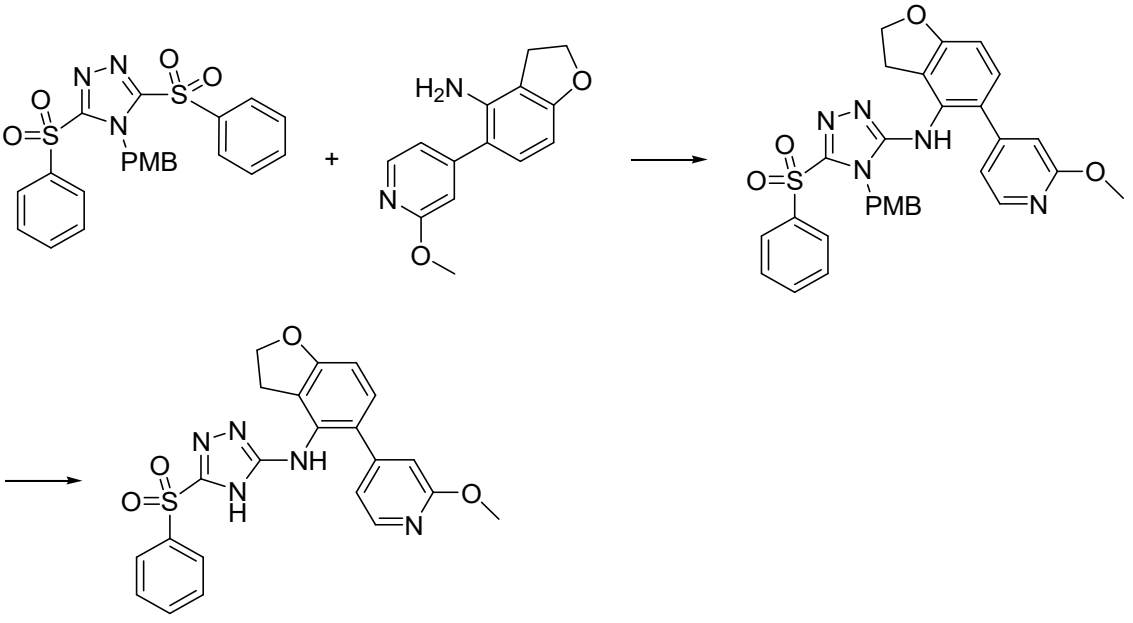
Etapa A: Se agregó LiHMDS (1 M en THF, 0,426 mL, 0,426 mmol) por goteo a 4-(4-metoxibencil)-3,5-bis(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A12**) (100 mg, 0,213 mmol) y 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C4**) (45 mg, 0,214 mmol) en THF (1 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 2 horas y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL), se secó (separador de fases) y se concentró al vacío.

Etapa B: El residuo se disolvió en TFA (4 mL), se calentó hasta 50 °C durante 1 hora y se concentró al vacío. El bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (MeOH al 20-50 % en agua) para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 4 %) como un polvo blanco.

LCMS m/z 418,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 416,4 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,15 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 7,85 – 7,81 (m, 2H), 7,78 – 7,75 (m, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

Ejemplo 190: *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



Etapa A: Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(fenilsulfonil)-*N*-(5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 189, Etapa A**) a partir de 4-(4-metoxibencil)-3,5-bis(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A12**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C5**) para proporcionar 4-(4-metoxibencil)-*N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina en bruto (208 mg, 91 %) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

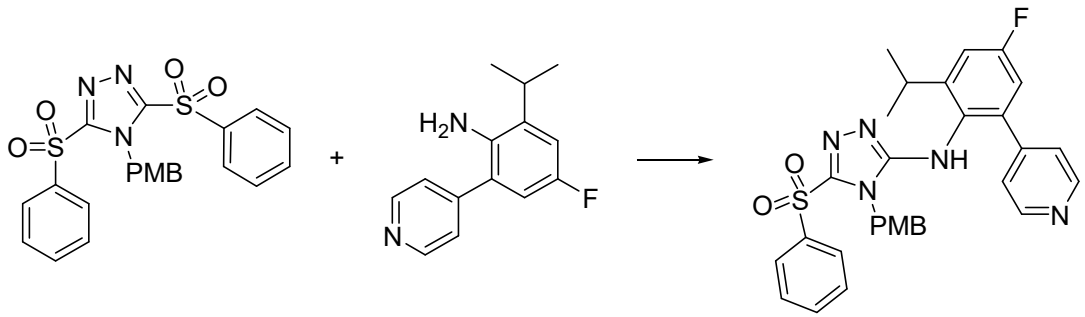
LCMS m/z 570,3 (M+H)+ (ES+); 568,2 (M-H)- (ES-).

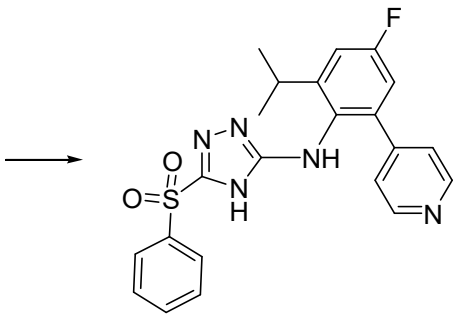
Etapa B: Se disolvió 4-(4-metoxibencil)-*N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (110 mg, 0,193 mmol) en una mezcla de TFA (4 mL) y 1,3-dimetoxibenceno (0,13 mL, 0,993 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 2 horas, se coevaporó dos veces con tolueno y se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 13 %) como un sólido tostado claro.

LCMS m/z 450,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 448,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,21 (br s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,88 – 7,85 (m, 2H), 7,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,52 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,86 (t, J = 8,7 Hz, 2H).

Ejemplo 191: *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)fenil)-5-(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



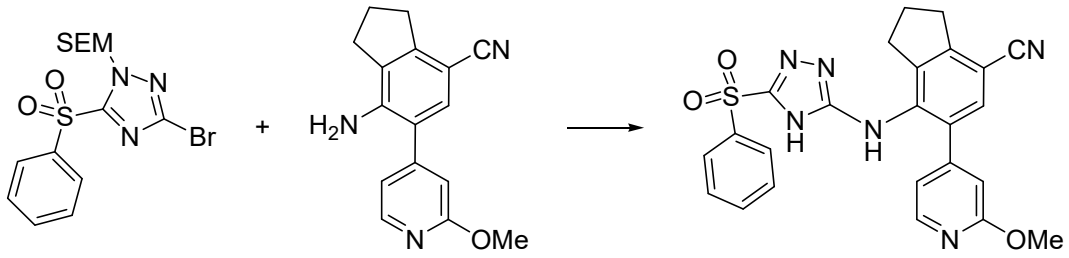


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-(fenilsulfonil)-*N*-(5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 189**) a partir de 4-(4-metoxibencil)-3,5-bis(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A12**) y 4-fluoro-2-isopropil-6-(piridin-4-il)anilina (**Intermedio R11**) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 19 %) como un sólido tostado.

LCMS m/z 438,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 436,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,95 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,39 – 8,35 (m, 2H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,08 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 192: 6-(2-metoxipiridin-4-il)-7-((5-(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-carbonitrilo



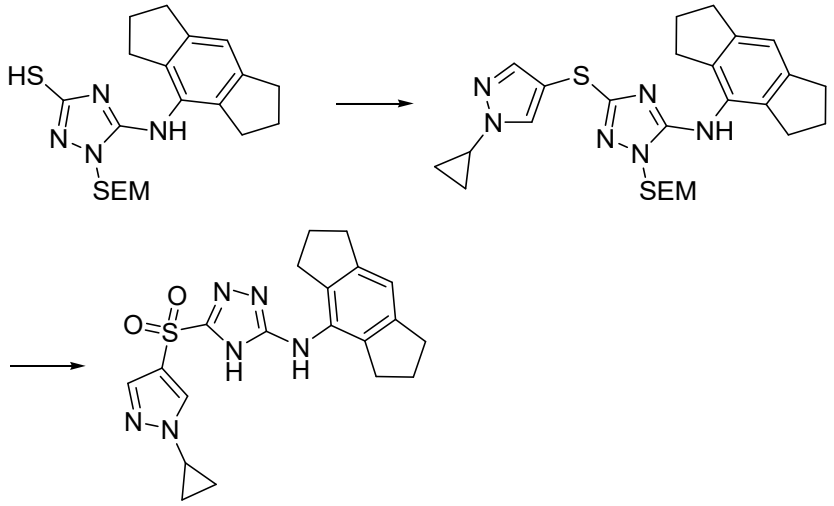
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 40**) a partir de 3-bromo-5-(fenilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A1**) y 7-amino-6-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-4-carbonitrilo (**Intermedio C6**) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 9 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 473,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 471,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,87 – 7,82 (m, 2H), 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,06 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,02 (p, J = 7,6 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 193: 3-((1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-

il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



Etapa A: A 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio B9**) (0,3 g, 0,484 mmol) y CuI (10,0 mg, 0,052 mmol) en N_2 se le agregó *N*[1],*N*[2]-dimetiletano-1,2-diamina (11,00 µL, 0,102 mmol) y 1-ciclopropil-4-yodo-1*H*-pirazol (0,113 g, 0,484 mmol) en dioxano (1 mL). La reacción se desgasificó, se calentó a reflujo durante 20 horas, se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 4 g, 0-75 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar 3-((1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (94 mg, 38 %) como un sólido anaranjado pálido.

^{1}H NMR (metanol-d_4) δ 8,00 - 7,71 (m, 1H), 7,65 - 7,41 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 5,38 - 5,13 (m, 2H), 3,74 - 3,52 (m, 3H), 2,97 - 2,76 (m, 4H), 2,73 - 2,56 (m, 4H), 2,32 - 1,85 (m, 4H), 1,22 - 0,98 (m, 4H), 0,96 - 0,81 (m, 2H), 0,16 - -0,22 (m, 9H). No se observó un protón intercambiable.

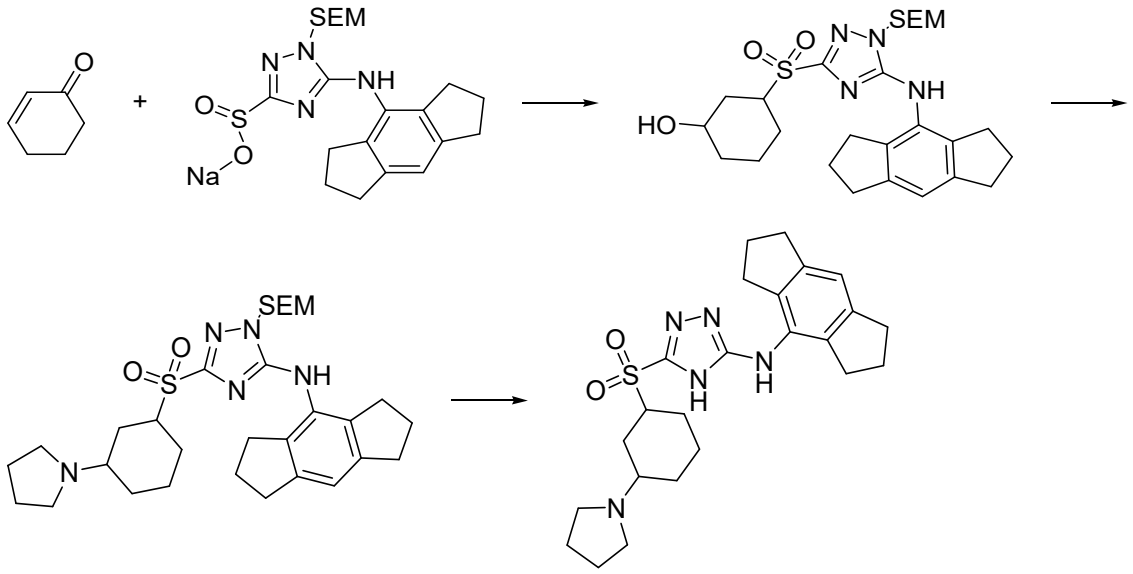
Etapa B: Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-3-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 42, Etapas B y C**) a partir de 3-((1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)tio)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 9 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 411,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (metanol-d_4) δ 8,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 2,87 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,03 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,19 - 1,14 (m, 2H), 1,10 -

1,05 (m, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 194: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-3-((3-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



Etapa A: Se suspendió 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfinato de sodio (**Intermedio B2**) (750 mg, 1,64 mmol) en ciclohex-2-enona (3,190 mL, 32,9 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó TMS-Cl (252 µL, 1,97 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se agregó $NaBH_4$ (81 mg, 2,14 mmol), la reacción se calentó hasta TA y se inactivó mediante adición lenta de NH_4Cl acuoso saturado (100 mL). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL) y los orgánicos se combinaron, se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-75 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)ciclohexanol (622 mg, 70 %) como un sólido cristalino de color amarillo claro.

LCMS m/z 533,4 (M+H)+ (ES+); 531,3 (M-H)- (ES-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 6,98 (s, 1H). 5,54 (s, 1H), 4,84 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,29-1,14 (m, 3H), 1,03-0,95 (m, 1H), 0,88 (t, J = 8,1 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H). No se observó un protón intercambiable.

Etapa B: Se disolvió 3-((5-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)ciclohexanol (100 mg, 0,188 mmol) y DIPEA (52 µL,

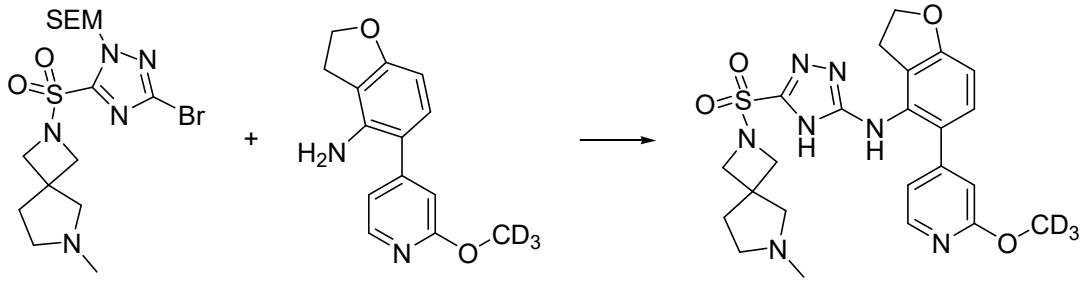
0,298 mmol) en THF (2 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó MsCl (19 µL, 0,244 mmol) y la reacción se calentó hasta TA, luego se agitó durante 2 horas. Se agregó KI (2 mg, 0,012 mmol) y pirrolidina (267 mg, 3,75 mmol), el recipiente de reacción se selló y la reacción se calentó hasta 60 °C, luego se agitó durante 48 horas, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío.

Etapa C: El residuo obtenido en la Etapa B se disolvió en HCl (4 M en dioxano, 2 mL, 8,00 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC prep ácida (35-65 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 3 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 456,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 454,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ,9,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,37 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,96 (p, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,52-1,38 (m, 3H), 1,38-1,14 (m, 5H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 195: *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



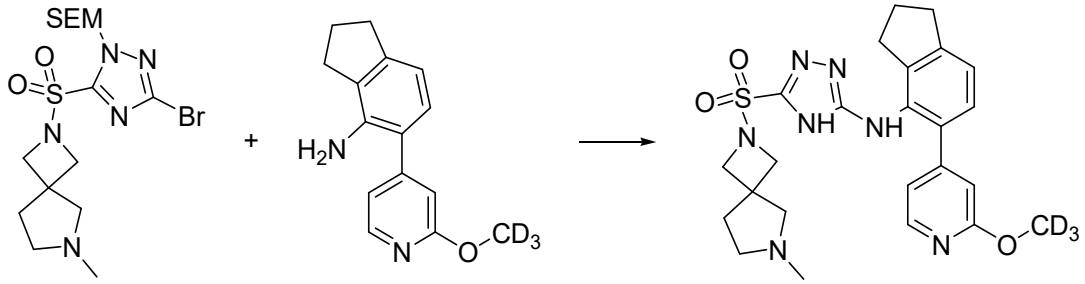
Una solución de 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio A13**) (115 mg, 0,247 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se agregó a una mezcla de 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (66,5 mg, 0,271 mmol) (**Intermedio C22**), Pd-175 (38,5 mg, 0,049 mmol) y K_2CO_3 (102 mg, 0,740 mmol) bajo N_2, la solución se evacuó y se rellenó con N_2 (3 veces) y se agitó a 87 °C durante 16 horas. La solución se filtró a través de un tapón de Celite, se enjuagó con EtOAc (40 mL) y el producto bruto se cargó directamente en sílice. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-10 % (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM), el producto se absorbió en TFA (2 mL) y se agitó a TA durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (10-40 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 26 %) como un sólido

blanco.

LCMS m/z 501,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,38 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,3, 1,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 4,62 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,02 - 3,92 (m, 3H), 3,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 3H), 2,77 (app. d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 1H).

Ejemplo 196: *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

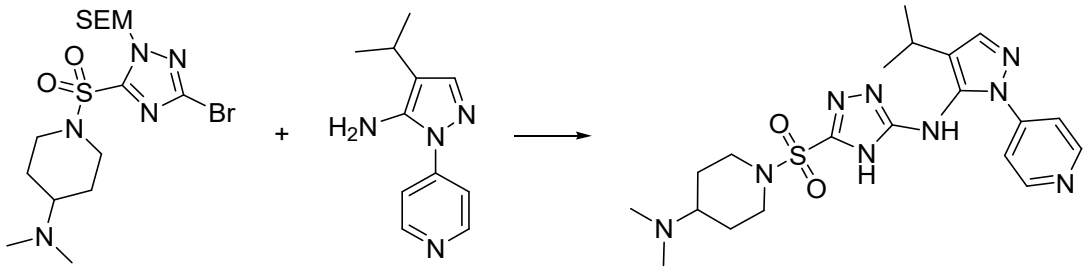


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio A13**) y 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C21**) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 6 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 499,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,07 (br s, 2H), 2,97 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,59 (br s, 3H), 2,04 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable. Dos protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 197: 1-((5-((4-isopropil-1-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

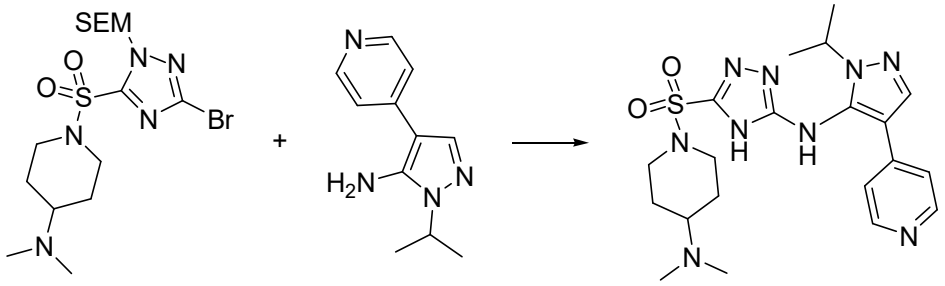


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 4-isopropil-1-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**Intermedio C27**) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 5 %) como un sólido blanco.

LCMS: m/z 460,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,72 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,67 - 8,59 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 3,69 (br d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 7H), 2,38 - 2,31 (m, 2H), 2,01 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 198: 1-((5-((1-isopropil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

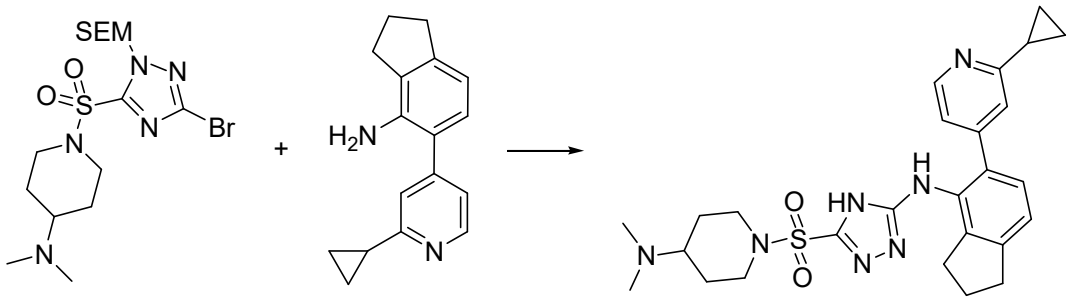


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 1-isopropil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**Intermedio C26**) para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 6 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 460,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1H), 8,51 - 8,42 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 4,54 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,62 (br d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 8H), 1,85 (br d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 6H). Un protón ocultado por el solvente.

Ejemplo 199: 1-((5-((5-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

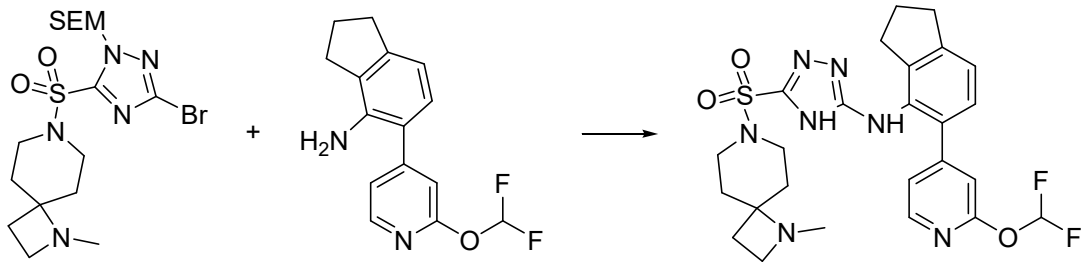


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C15**) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 21 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 508,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (br s, 1H), 3,74 (br d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,76 – 2,73 (m, 8H), 2,13 - 2,02 (m, 5H), 1,67 (qd, J = 12,1, 4.o Hz, 2H), 1,03 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 0,94 - 0,88 (m, 2H). Dos protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 200: *N*-(5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

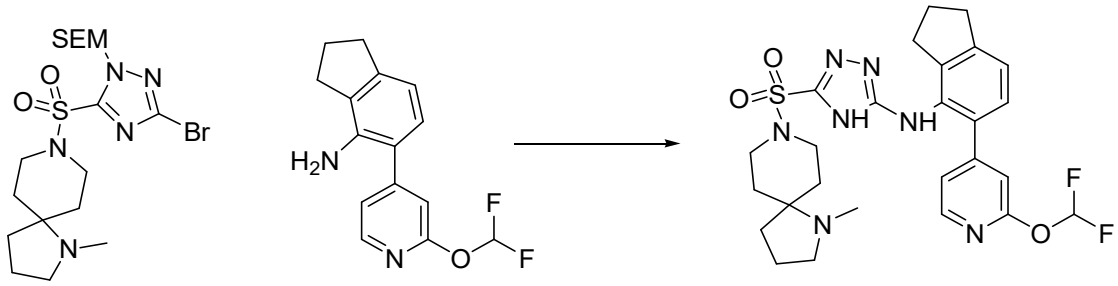


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 7-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio A14**) y 5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C8**) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 6 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 546,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,57 (br d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 4H), 1,65 (br t, J = 13,9 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 201: *N*-(5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

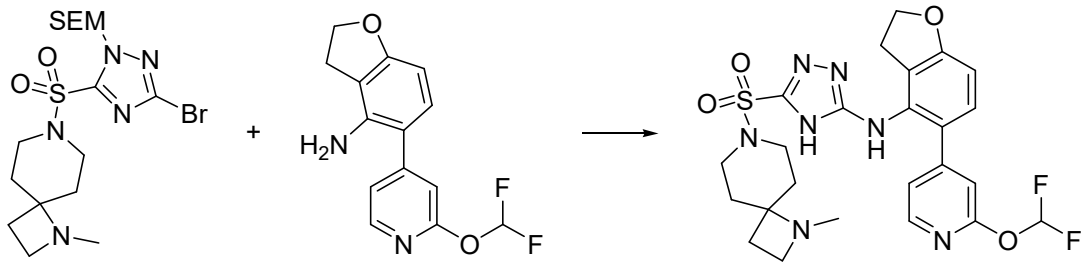


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 8-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio A15**) y 5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C8**) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 22 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 560,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 3,24 (br s, 2H), 2,97 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,75 - 2,64 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,04 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 6H), 1,64 (br d, J = 12,4 Hz, 2H).

Ejemplo 202: *N*-(5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

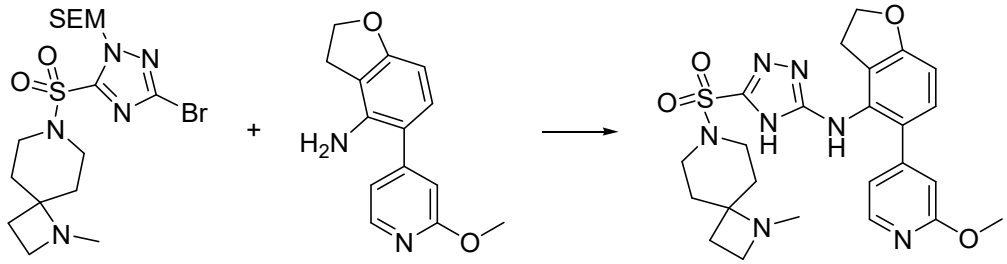


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 7-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio A14**) y 5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C24**) para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 45 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 548,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 546,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 1H), 3,65 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,56 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 4H), 2,33 - 2,16 (m, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 2H). Un protón alifático ocultado por el solvente. No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 203: *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



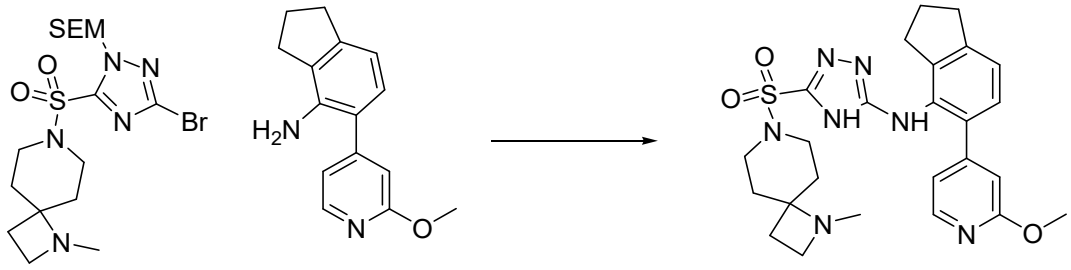
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 7-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio A14**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C5**) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 40 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 512,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 510,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,03 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (br s, 1H), 4,57 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,59 (br d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,01 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,66 - 2,51 (m, 5H), 2,33 - 2,21 (m, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 2H). Un protón alifático ocultado por el solvente. No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 204: *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((1-metil-1,7-

diazaspiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

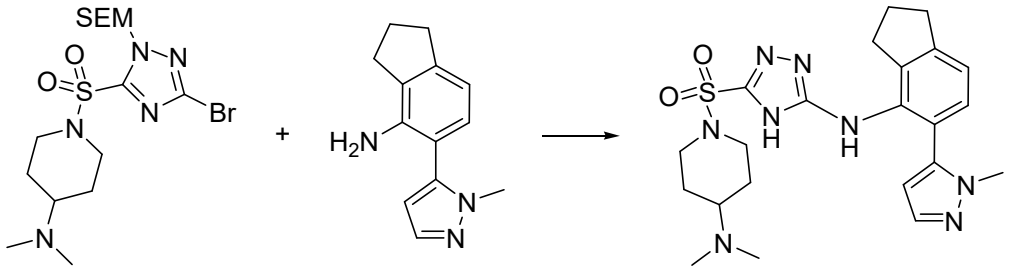


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 7-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio A14**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4**) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 29 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 510,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 508,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,75 - 6,69 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 5H), 3,64 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 5H), 2,29 - 2,11 (m, 4H), 2,02 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,92 (td, J = 12,3, 6,2 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

<u>Ejemplo 205:</u> *N,N*-dimetil-1-((5-((5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina



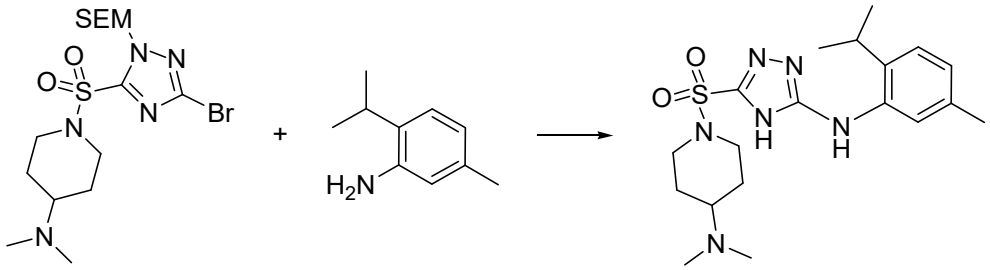
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C17**) para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 6 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 471,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 469,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 7,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d,

J = 7,7 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,65-3,58 (m, 5H), 2,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,05 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 206: 1-((5-((2-isopropil-5-metilfenil)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

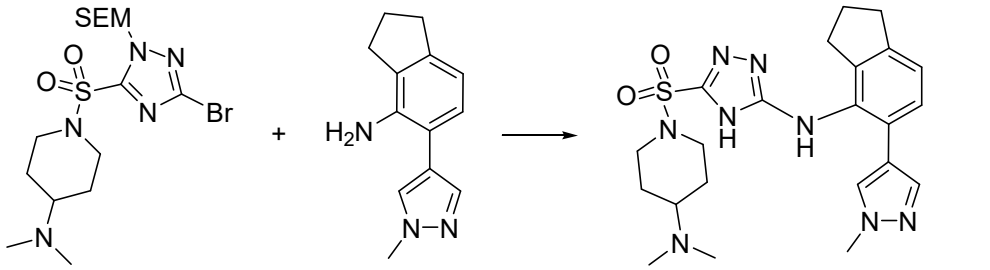


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 2-isopropil-5-metilanilina para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 38 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 407,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 405,8 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,86-3,73 (m, 2H), 3,16 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 207: *N,N*-dimetil-1-((5-((5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina



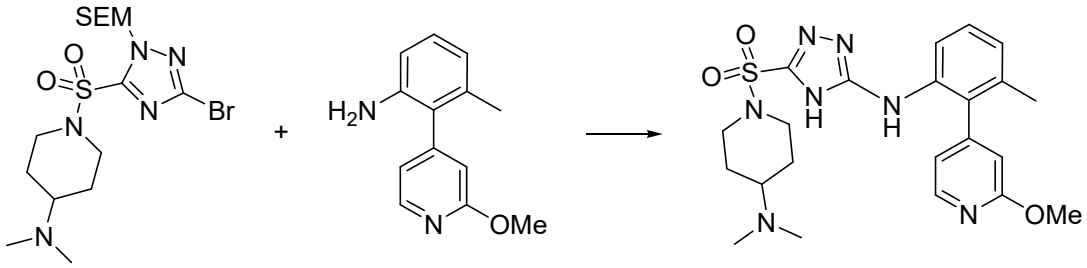
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C16**) para proporcionar el compuesto del título (9 mg,

7 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 471,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 469,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 2,92 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 4H), 1,72 - 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 208: 1-((5-((2-(2-metoxipiridin-4-il)-3-metilfenil)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

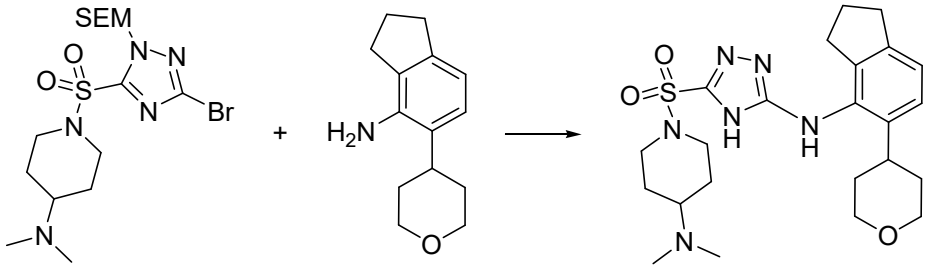


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 2-(2-metoxipiridin-4-il)-3-metilanilina (**Intermedio C34**) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 16 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 472,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 470,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,24 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,68 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 209: *N,N*-dimetil-1-((5-((5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina

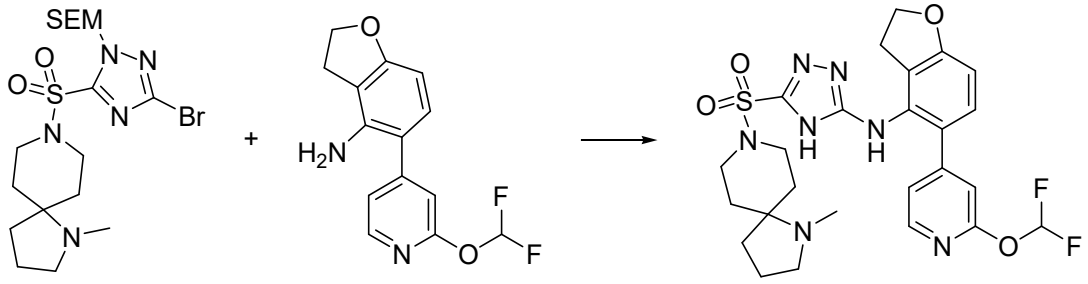


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C18**) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 9 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 475,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 473,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 3,95 - 3,88 (m, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,84 - 2,68 (m, 3H), 2,60 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,03 - 1,88 (m, 4H), 1,71 - 1,48 (m, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 210: *N*-(5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

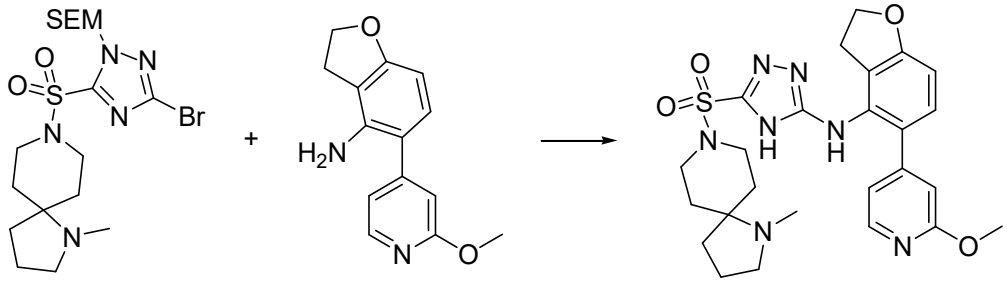


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 8-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio A15**) y 5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C24**) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 26 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 562,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 73,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 3,24 (br s, 2H), 3,05 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,96 - 1,80 (m, 6H), 1,64 (br d, J = 12,4 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 211: *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

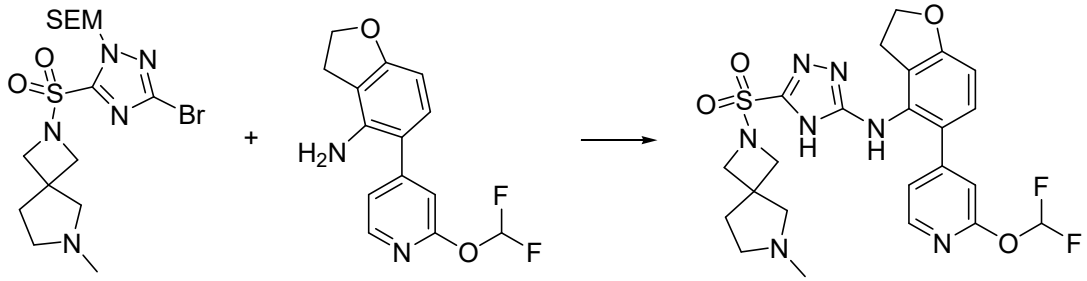


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de N-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 8-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio A15**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C5**) para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 39 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 526,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,00 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 1H), 4,57 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (br d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,15 - 2,98 (m, 3H), 2,71 - 2,56 (m, 5H), 2,11 - 1,83 (m, 4H), 1,80 - 1,60 (m, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 212: *N*-(5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



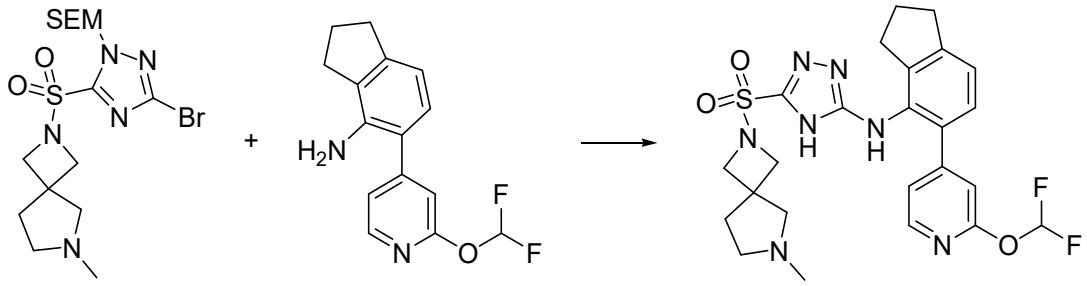
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio A13**) y 5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C24**) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 21 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 534,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,00 – 6,99 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,15 –

3,11 (m, 2H), 3,05 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,01 (t, J = 7,3 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 213: *N*-(5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

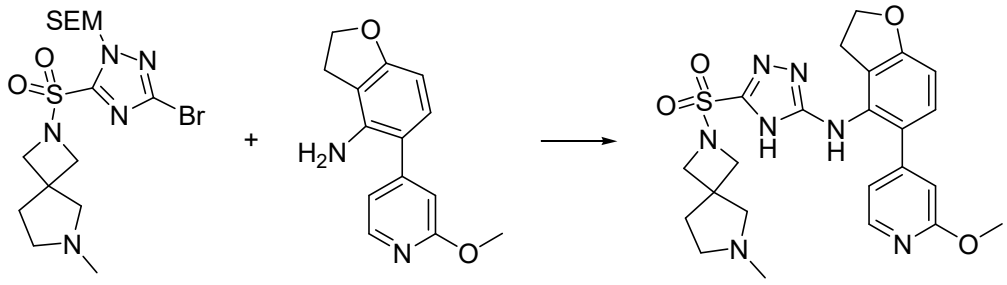


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio A13**) y 5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C8**) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 15 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 532,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,21 (br s, 2H), 3,10 (br s, 2H), 2,98 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,05 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 214: *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



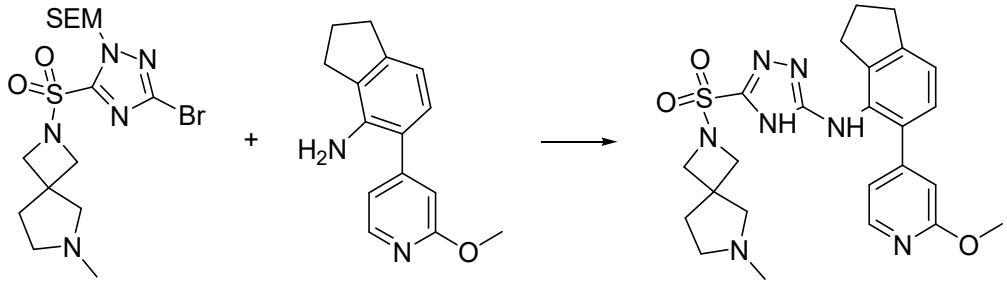
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio A13**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-

dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C5**) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 21 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 498,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 – 6,72 (m, 1H), 4,61 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 3,07 - 3,00 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 215: *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

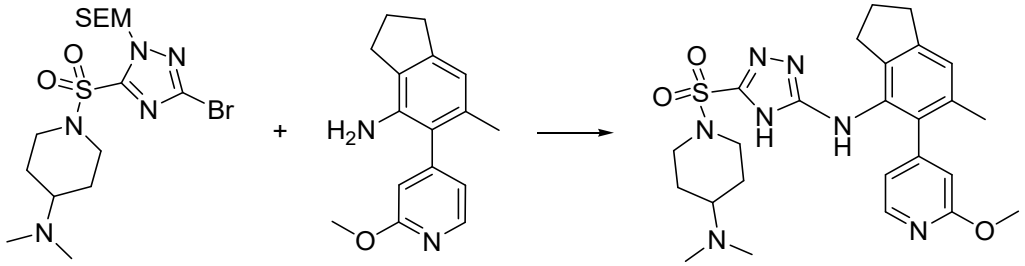


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 2-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio A13**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4**) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 17 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 496,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,76 – 6,75 (m, 1H), 3,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,85 - 3,79 (m, 5H), 3,00 - 2,92 (m, 4H), 2,86 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,04 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable. Tres protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 216: 1-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

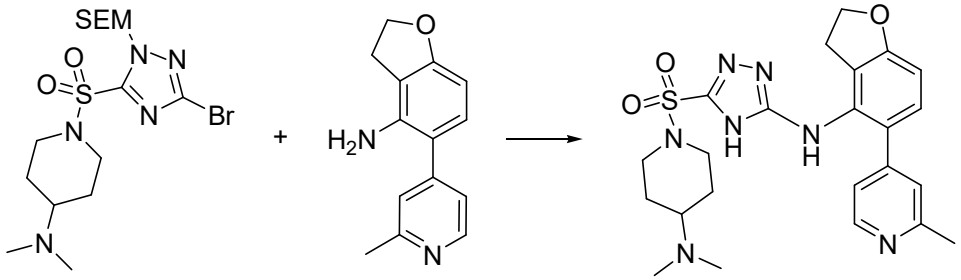


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de N-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C20**) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 17 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 511,9 $(M+H)^+$ (ES^+); 510,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,56 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,08 - 1,95 (m, 5H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,62 - 1,44 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 217: *N,N*-dimetil-1-((5-((5-(2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina



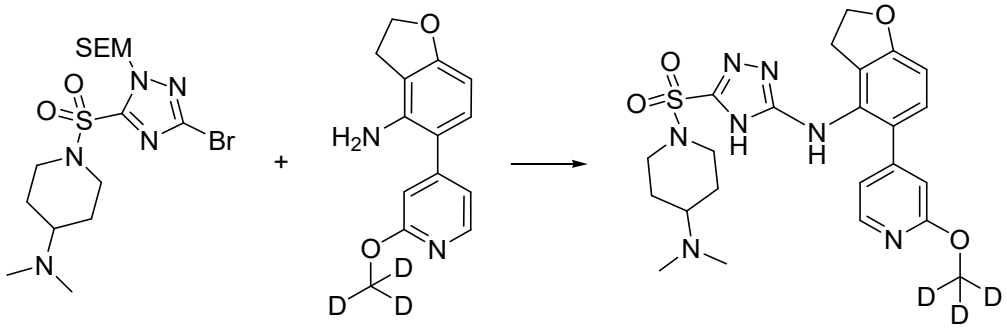
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C23**) para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 2 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 484,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 482,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,67 (br d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,93 (br s, 1H), 2,58 (s, 6H), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 2,42 (s, 3H),

2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,66 - 1,51 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 218: 1-((5-((5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

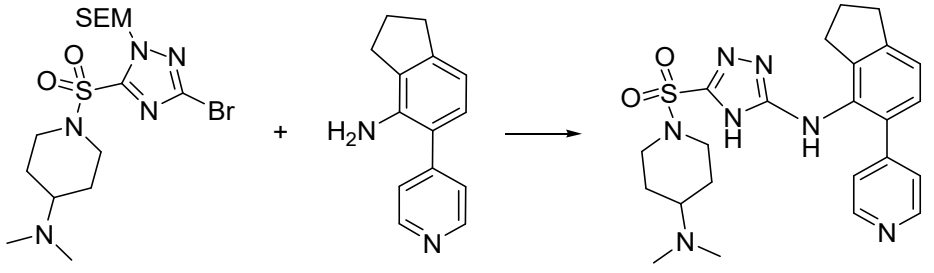


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C22**) para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 41 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 503,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 501,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,4, 1,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 4,60 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,05 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 219: *N,N*-dimetil-1-((5-((5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina



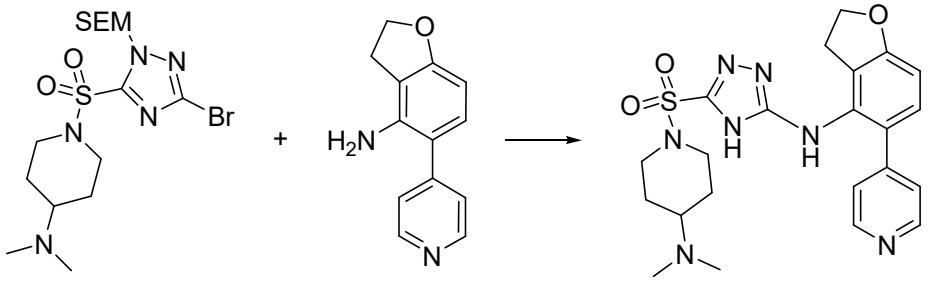
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C4**) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 8 %) como

un sólido blanco.

LCMS m/z 468,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 466,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,58 - 8,42 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,66 - 3,47 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,50 - 1,32 (m, 2H). Tres protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 220: *N,N*-dimetil-1-((5-((5-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina

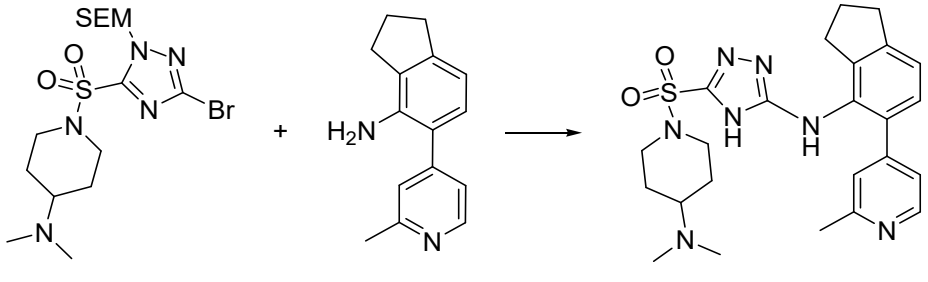


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C25**) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 21 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 470,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 468,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,54 - 8,39 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,63 - 3,46 (m, 2H), 3,06 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,45 - 1,30 (m, 2H). Tres protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 221: *N,N*-dimetil-1-((5-((5-(2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina



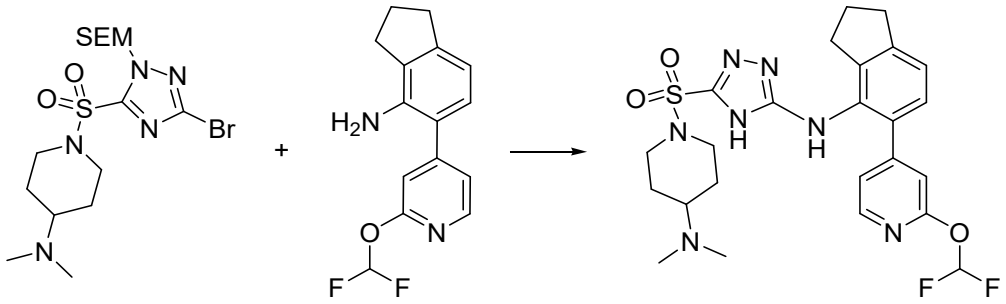
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-

dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C7**) para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 15 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 482,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 480,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,91 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 2H). Tres protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 222: 1-((5-((5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

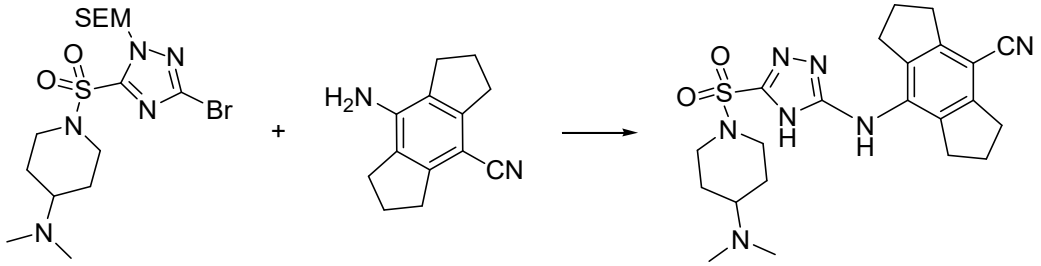


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C8**) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 16 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 534,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 532,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,00 (br s, 1H), 3,68 (br d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 8H), 2,04 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,64 - 1,47 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 223: 8-((5-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-carbonitrilo

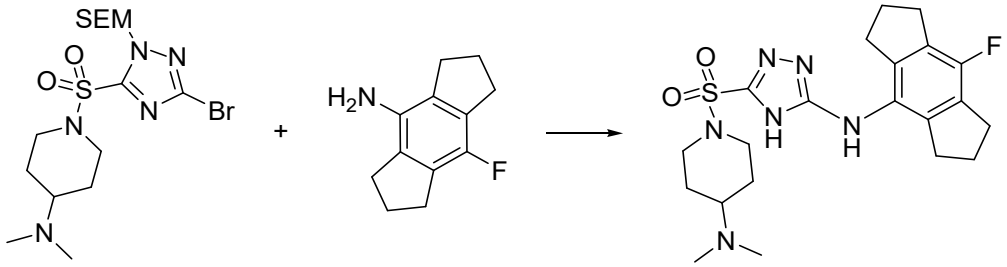


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 8-amino-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indaceno-4-carbonitrilo (**Intermedio C11**) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 47 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 456,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 454,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H), 3,86 - 3,68 (m, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 2,98 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,62 (s, 6H), 2,06 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 2,02 - 1,97 (m, 2H), 1,62 (app. qd, J = 12,2, 4,3 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 224: 1-((5-((8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

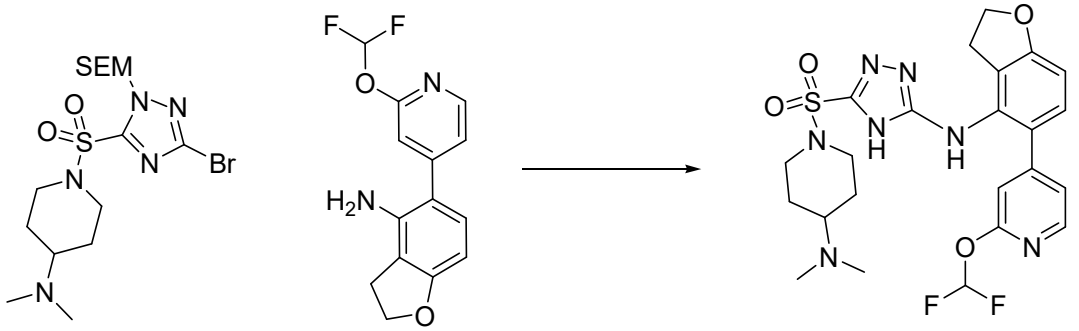


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (**Intermedio C12**) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 32 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 449,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 447,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 3,77 (br d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,86 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 2,68 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,61 (s, 6H), 2,22 - 1,89 (m, 6H), 1,61 (app. qd, J = 12,4, 4,3 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 225: 1-((5-((5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

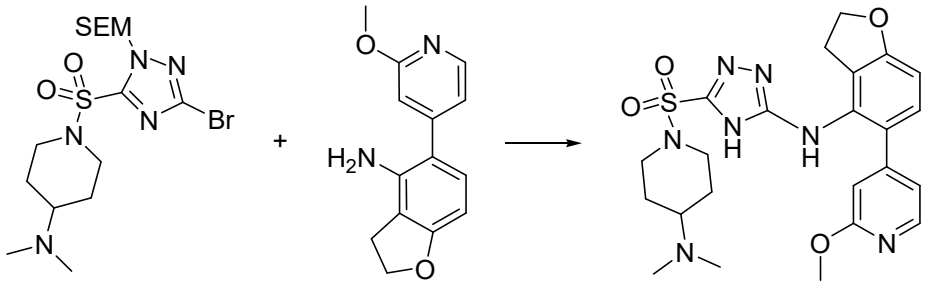


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C24**) para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 30 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 536,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 2H), 7,68 (t, J = 73,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,59 (br d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,52 - 1,32 (m, 2H). Tres protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 226: 1-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

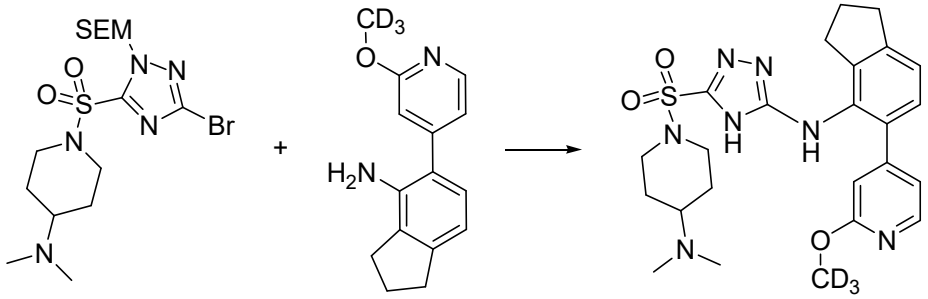


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-amina (**Intermedio C5**) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 37 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 500,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 - 6,69 (m, 1H), 4,60 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (br d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,17 (br s, 2H), 3,06 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,53 - 1,31 (m, 2H). Un protón ocultado por el solvente.

Ejemplo 227: 1-((5-((5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

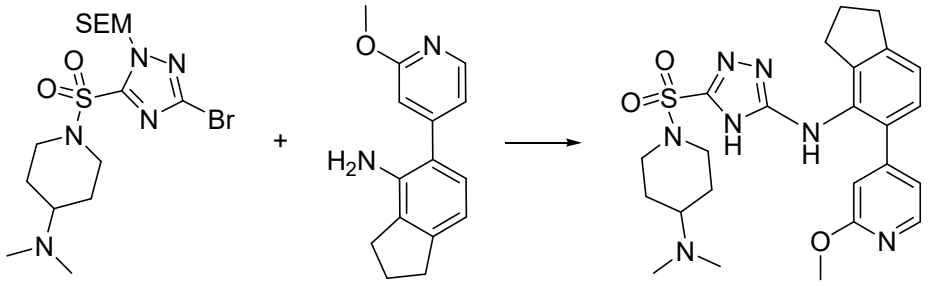


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C21**) para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 17 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 501,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,3, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,58 (br d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,03 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,80 (br d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,59 - 1,32 (m, 2H). Tres protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 228: 1-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

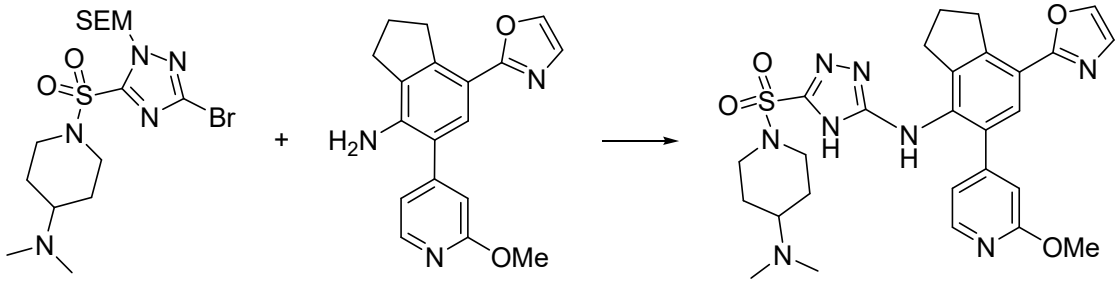


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4**) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 14 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 498,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 496,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (br d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,03 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,78 (br d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,40 (app. qd, J = 12,0, 4,1 Hz, 2H). Tres protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 229: 1-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina



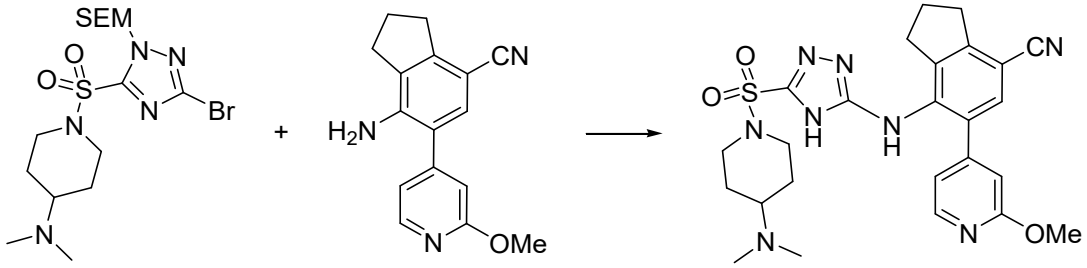
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-7-(oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C13**) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 18 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 565,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 563,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,25 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 3,85 (s, 3H),

3,72-3,65 (m, 2H), 3,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,12 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable. Dos protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 230: 7-((5-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)-6-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-carbonitrilo

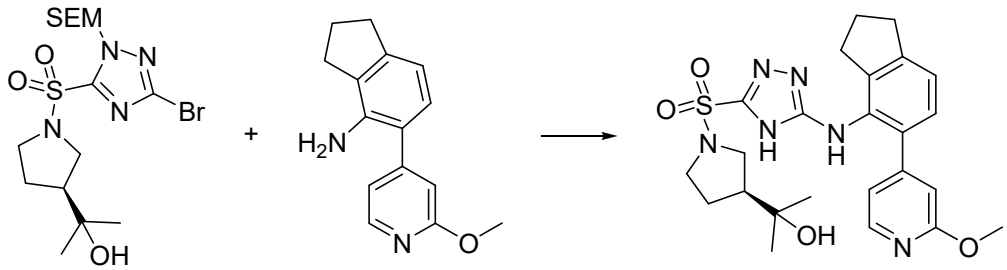


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) y 7-amino-6-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-indene-4-carbonitrilo (**Intermedio C6**) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 15 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 523,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 521,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,11 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,46 (s, 6H), 2,13 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable. Dos protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 231: (*S*)-2-(1-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)propan-2-ol



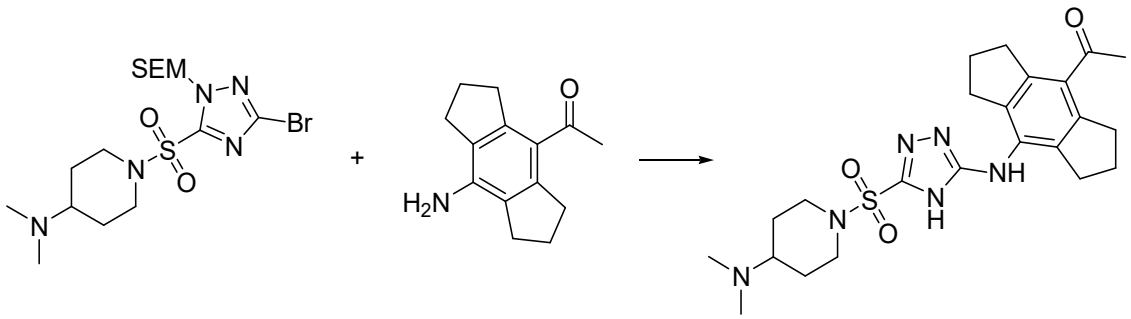
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de (*S*)-2-(1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-

triazol-5-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)propan-2-ol (**Intermedio A10**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4**) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 6 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 499,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 497,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,15 - 3,04 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 3H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 1,00 (d, J = 2,4 Hz, 6H).

Ejemplo 232: 1-(8-((5-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)etan-1-ona

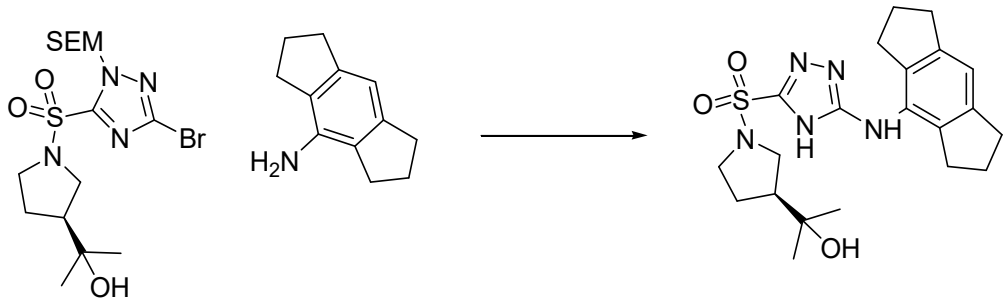


Una solución de 1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Intermedio A11**) (653 mg, 1,39 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se agregó a una mezcla de 1-(8-amino-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)etanona (**Intermedio C14**) (300 mg, 1,39 mmol), Pd-175 (218 mg, 0,279 mmol) y K_2CO_3 (578 mg, 4,18 mmol) en N_2, la solución se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces y se agitó a 85 °C durante 16 horas. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH_4Cl (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, 0-10 % (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM), el producto se absorbió en TFA (2 mL) y se agitó a TA durante 30 minutos. Los volátiles se evaporaron y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (10-40 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 16 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 473,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1H), 4,10 (br s, 1H), 3,80 (br d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,76 (td, J = 12,6, 2,4 Hz, 2H), 2,69 - 2,61 (m, 10H), 2,48 (s, 3H), 2,03 – 1,96 (m, 6H), 1,70 - 1,58 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 233: (S)-2-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)propan-2-ol

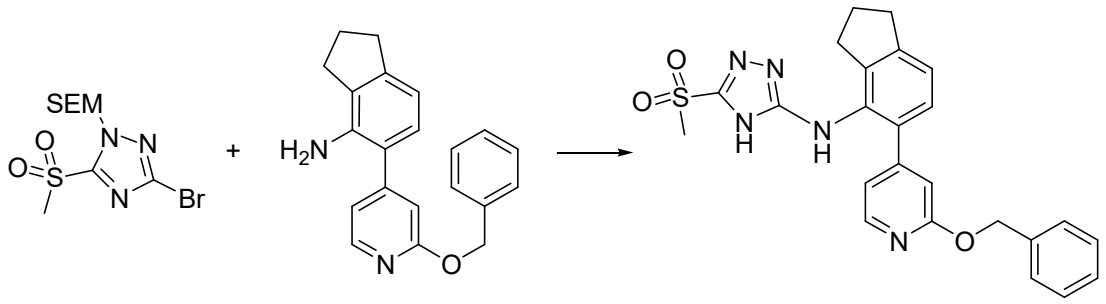


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de N-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de (*S*)-2-(1-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)propan-2-ol (**Intermedio A10**) y 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 10 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 432,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 430,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,10 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,01 (s, 6H).

Ejemplo 234: *N*-(5-(2-(benciloxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

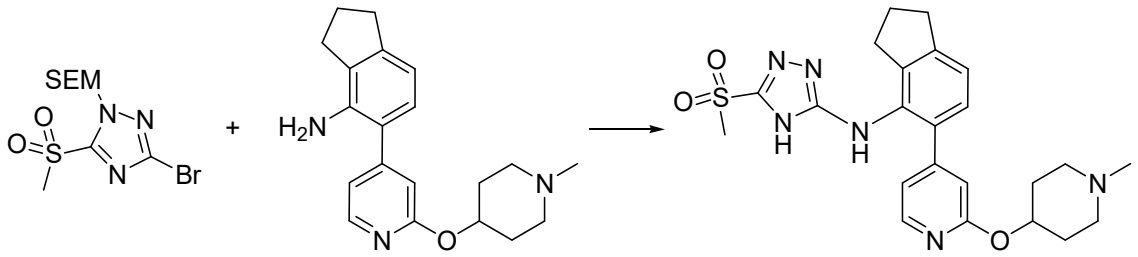


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 3-bromo-5-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A16**) y 5-(2-(benciloxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C28**) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 35 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 462,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 460,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,10 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 7,33 – 7,30 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 6,83 - 6,79 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,04 (p, J = 7,4 Hz, 2H).

Ejemplo 235: *N*-(5-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

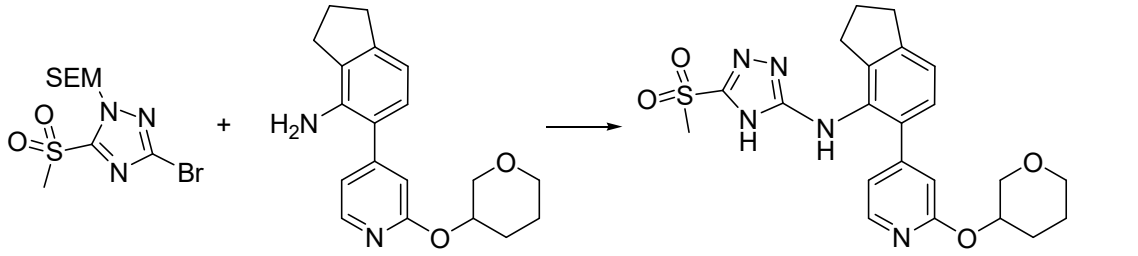


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 3-bromo-5-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A16**) y 5-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C29**) para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 26 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 469,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 467,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 5H), 3,05 - 2,90 (m, 4H), 2,73 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,14 - 2,00 (m, 4H), 1,92 - 1,80 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 236: 5-(metilsulfonil)-*N*-(5-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



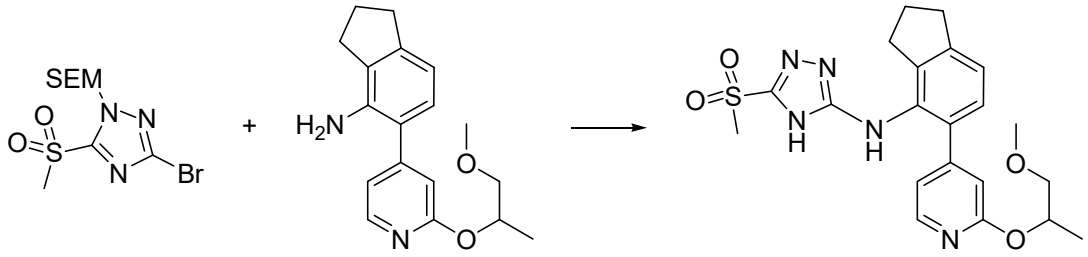
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 3-bromo-5-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A16**) y 5-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-

inden-4-amina (**Intermedio C30**) para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 31 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 456,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 454,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,09 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,70 - 6,67 (m, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 3,87 - 3,82 (m, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 3H), 1,81 - 1,86 (m, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 1H).

Ejemplo 237: *N*-(5-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

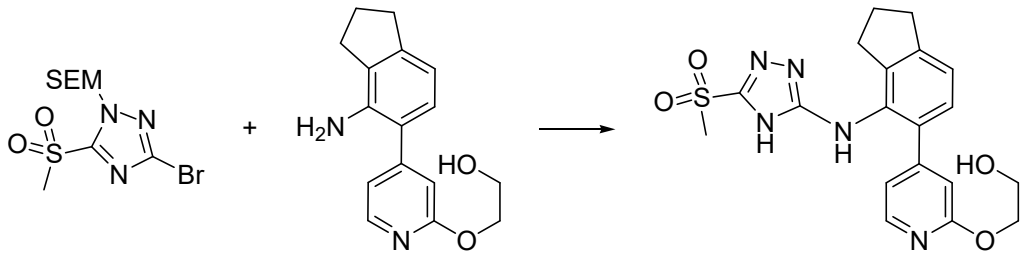


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 3-bromo-5-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A16**) y 5-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C31**) para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 34 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 444,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 442,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,08 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,70 - 6,67 (m, 1H), 5,33 - 5,25 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,04 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 238: 2-((4-(4-((5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)piridin-2-il)oxi)etan-1-ol

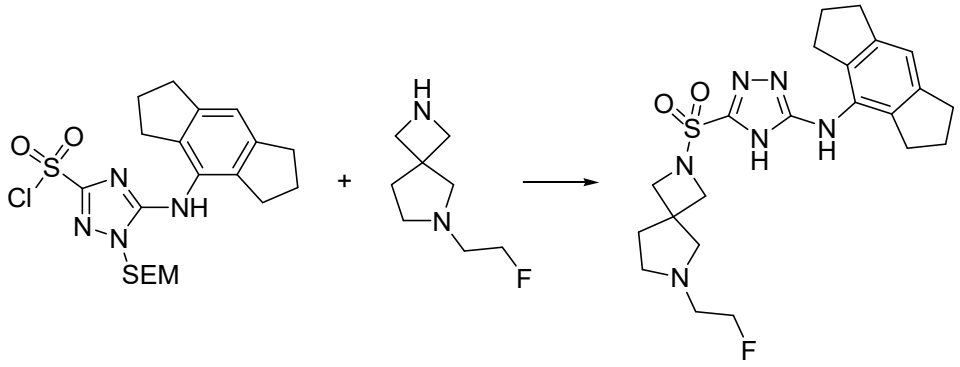


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 3-bromo-5-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (**Intermedio A16**) y 2-((4-(4-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)piridin-2-il)oxi)etanol (**Intermedio C32**) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 22 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 416,1 $(M+H)^+$ (ES^+); 414,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,74 - 6,72 (m, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,25 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,04 (p, J = 7,4 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 239: 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



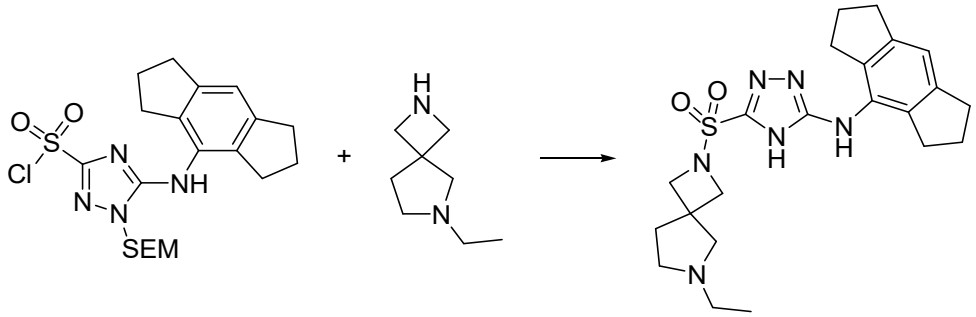
A una solución agitada de 6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio X11**) (0,107 g, 0,640 mmol) y Et_3N (0,089 mL, 0,640 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) (0,205 g, 0,438 mmol) en DCM (4 mL). La reacción se agitó a TA durante 90 minutos y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl 4 M en dioxano (3 mL) y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 11 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 461,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,50 (dt, J = 47,4, 4,8 Hz, 2H), 3,95 - 3,82 (m, 4H), 2,87 - 2,77 (m, 5H), 2,76 - 2,72 (m, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 8H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,88 (t, J = 7,1 Hz, 2H).

Ejemplo 240: 5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-

indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

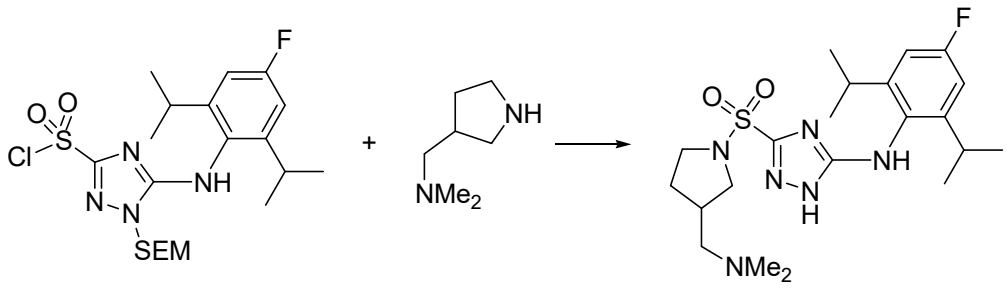


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 6-etil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio X15**) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 13 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 443,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 4H), 2,95 - 2,74 (m, 8H), 2,75 - 2,60 (m, 6H), 2,06 - 1,88 (m, 6H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 241: 3-((3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



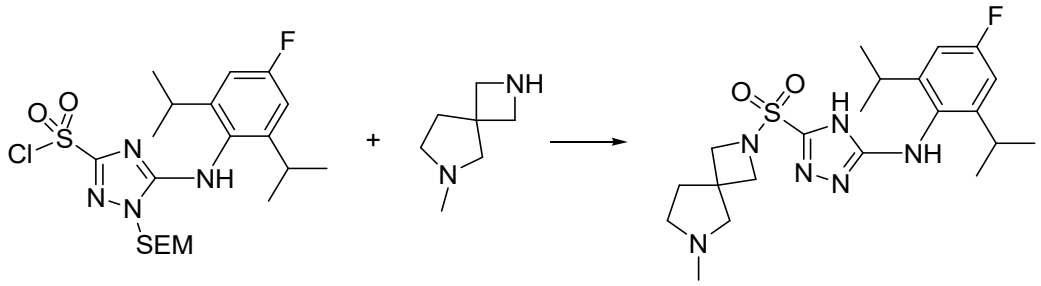
Una solución de cloruro de 5-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B55**) en DCM (2 mL) se preparó a 0 °C. A esto se le agregó Et_3N (0,088 mL, 0,632 mmol) y *N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)metanamina (45 mg, 0,351 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas, mientras se calentaba a TA. La reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en HCl (4 M en dioxano, 2,5 mL, 82 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 horas. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar un sólido amarillo claro. Esto se cargó en una columna de SCX (0,5 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH (50 mL) y el producto se eluyó con amoníaco 7 M en MeOH (50 mL). La solución

de amoníaco se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 34 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS m/z 453,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 451,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,85 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,06 (sept, J = 6,9 Hz, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 12H).

Ejemplo 242: *N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

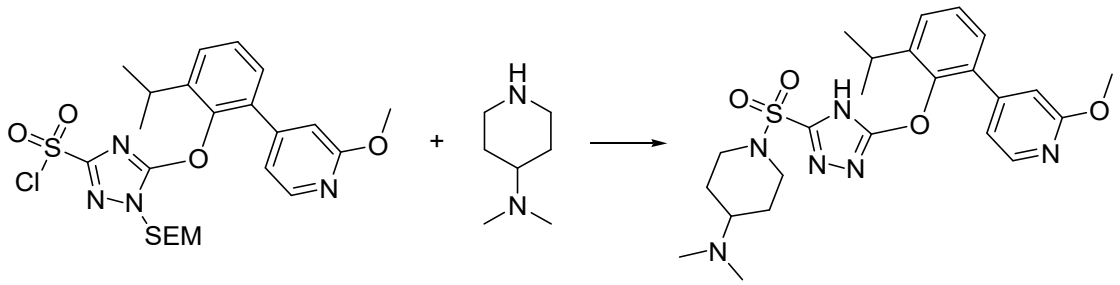


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-((3-((dimetilamino)metil)-pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 241**) a partir de cloruro de 5-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B55**) y 6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio X17**) para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 24 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS m/z 451,3 (M+H)+ (ES+); 449,3 (M-H)- (ES-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,99 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,88 - 3,79 (m, 4H), 3,09 (sept, J = 6,9 Hz, 2H), 2,42 - 2,32 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,81 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 12H).

Ejemplo 243: 1-((5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina



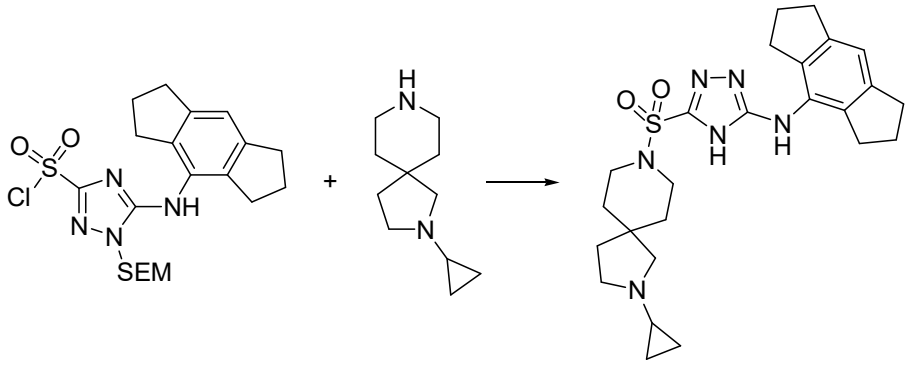
Una solución de cloruro de 5-(2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B52**) (0,137 g, 0,254 mmol) en DCM (2

mL) se agregó a una solución de Et_3N (0,053 mL, 0,381 mmol) y *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (0,036 mL, 0,305 mmol) en DCM (1 mL). La reacción se agitó durante 1 hora y luego se concentró al vacío. Se agregó HCl (4M en dioxano, 2 mL, 8,00 mmol) al material bruto y esto se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se agregó TFA (2 mL) y la solución se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (35-65 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 15 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 501,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 499,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,13 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,82 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,10 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,97 (3,03 – 2,90 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 6H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 244: 5-((2-ciclopropil-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



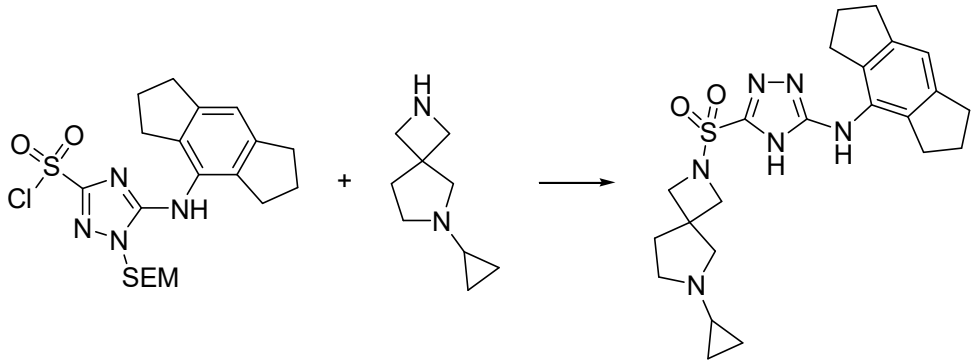
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 2-ciclopropil-2,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X3**) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 12 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 483,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,27 - 3,07 (m, 4H), 2,93 (br s, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,71 (br s, 2H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,07 (app. br s, 1H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,70 - 1,47 (m, 6H), 0,62 - 0,43 (m, 4H).

Ejemplo 245: 5-((6-ciclopropil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-

hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

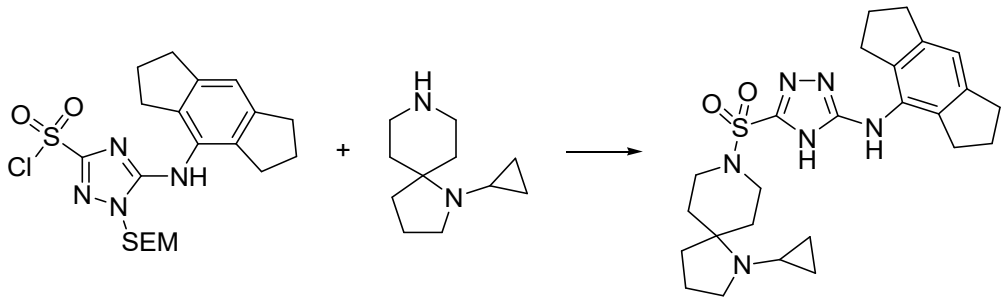


A una solución agitada de 6-ciclopropil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio X12**) (0,112 g, 0,640 mmol) y Et_3N (0,089 mL, 0,640 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) (205 mg, 0,438 mmol) en DCM (4 mL). La reacción se agitó a TA durante 90 minutos, luego se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 4 g, 0-15 % de MeOH/DCM). El producto se disolvió en HCl 4 M en dioxano (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 17 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 455,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 4H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,58 - 2,52 (m, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,82 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,60 - 1,53 (m, 1H), 0,37 - 0,31 (m, 2H), 0,26 - 0,21 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 246: 5-((1-ciclopropil-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



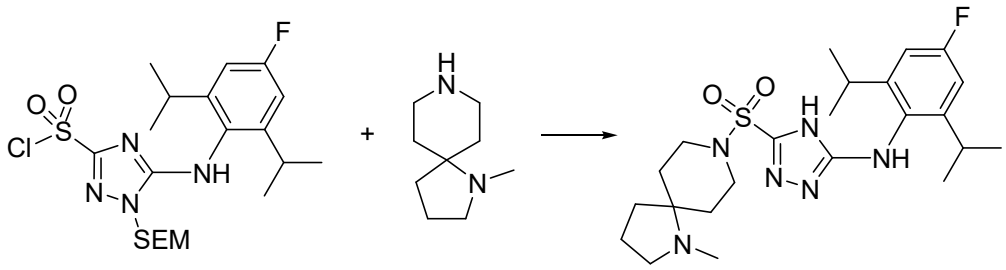
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-ciclopropil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 245**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-

1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-ciclopropil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X2**) para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 20 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 483,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 8H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,96 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,86 (td, J = 13,0, 4,5 Hz, 2H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 4H), 1,39 - 1,32 (m, 2H), 0,45 - 0,38 (m, 2H), 0,28 - 0,22 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 247: *N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-5-((1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

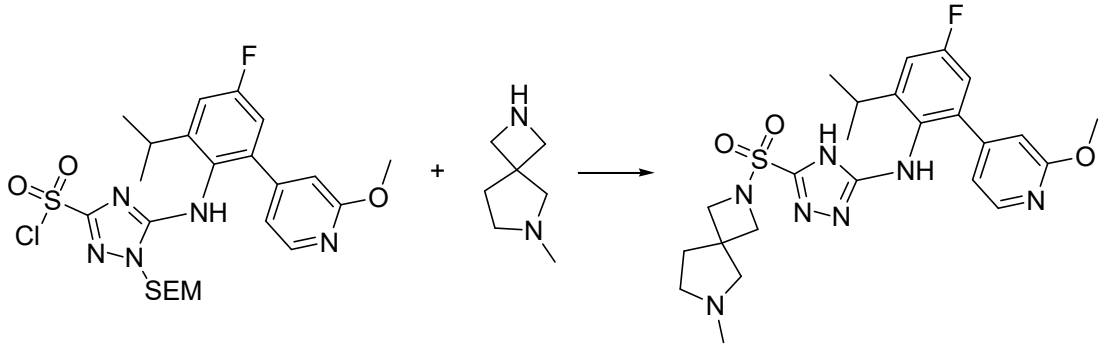


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 3-((3-((dimetilamino)metil)-pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (**Ejemplo 241**) a partir de cloruro de 5-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B55**) y 1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X19**) para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 26 %) as como un sólido amarillo claro.

LCMS m/z 479,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 477,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,05 (sept, J = 6,9 Hz, 2H), 2,82 - 2,68 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,75 - 1,52 (m, 6H), 1,34 - 1,23 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 12H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 248: *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

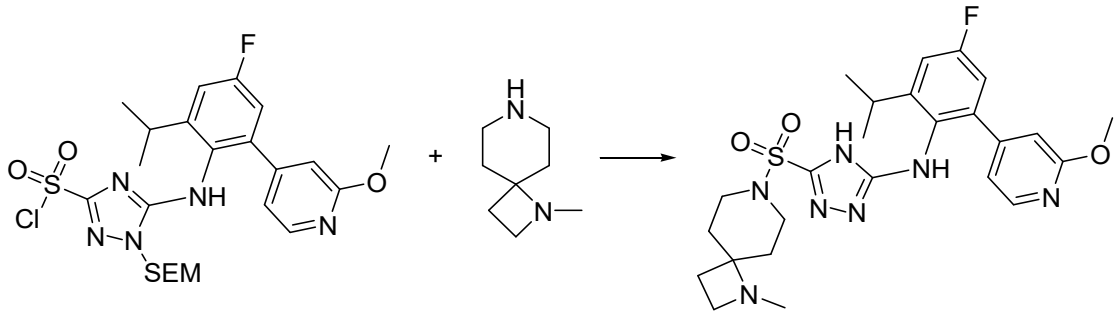


Una solución de cloruro de 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B56**) (103 mg, 0,186 mmol) en DCM (2 mL) se agregó a una solución de Et_3N (0,04 mL, 0,287 mmol) y 6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio X17**) (28,1 mg, 0,223 mmol) en DCM (1 mL). La reacción se agitó durante 1 hora y luego se concentró al vacío. Se agregó HCl (4 M en dioxano, 1,5 mL, 6,00 mmol) al material bruto y esto se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 8 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 516,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 514,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,5, 0,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,42 - 2,34 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,71 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 249: *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-5-((1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



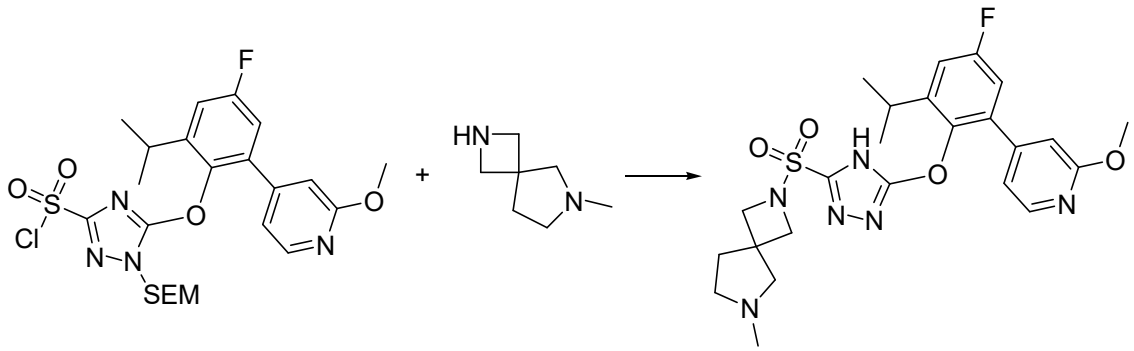
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 248**) a partir de cloruro de 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B56**) y 1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio X20**) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 10 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 530,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 528,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,76 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 3,18 - 3,10 (m, 3H), 2,47 - 2,43 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,81 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,78 - 1,72 (m, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un

protón intercambiable.

Ejemplo 250: 2-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano

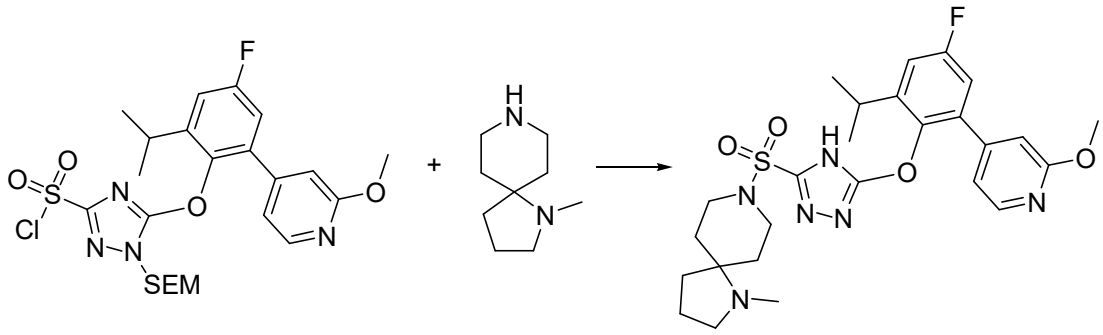


Una solución de cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B7**) (93 mg, 0,167 mmol) en DCM (2 mL) se agregó a una solución de Et_3N (0,04 mL, 0,287 mmol) y 6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio X17**) (27,4 mg, 0,217 mmol) en DCM (1 mL). La reacción se agitó durante 1 hora y luego se concentró al vacío. Se agregó TFA (0,013 mL, 0,167 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (35-65 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 32 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 517,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 515,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,4, 3,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,12 - 2,95 (m, 5H), 2,63 (s, 3H), 1,81 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 251: 8-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano



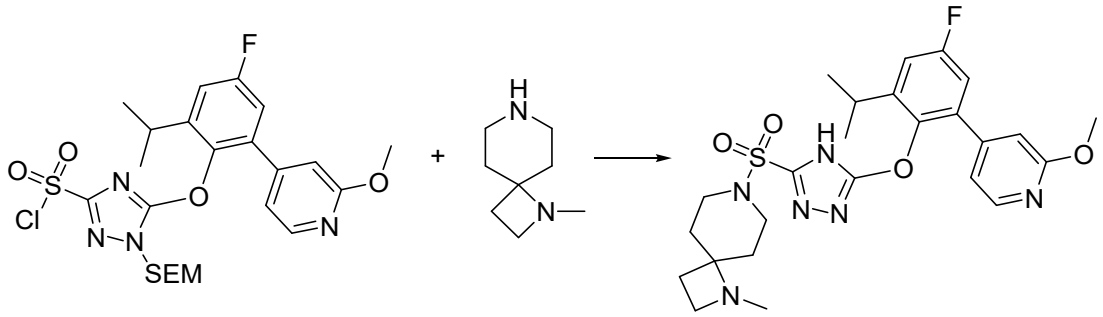
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 2-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-

metoxipiridin-4-il)fenoxi)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Ejemplo 250**) a partir de cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxi-piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B7**) y 1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X19**) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 33 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 545,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 543,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,19 (br s, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,50 - 2,48 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 4H), 1,63 – 1,51 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 252: 7-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano

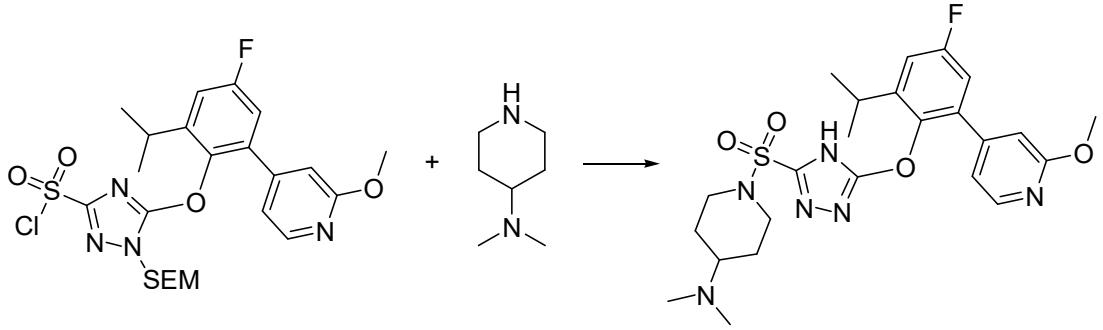


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 2-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Ejemplo 250**) a partir de cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxi-piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B7**) y 1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio X20**) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 34 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 531,2 (M+H)+ (ES+); 529,1 (M-H)- (ES-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,59 – 3,50 (m, 2H), 3,06 (app p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 2H), 2,18 - 2,09 (m, 4H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 253: 1-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

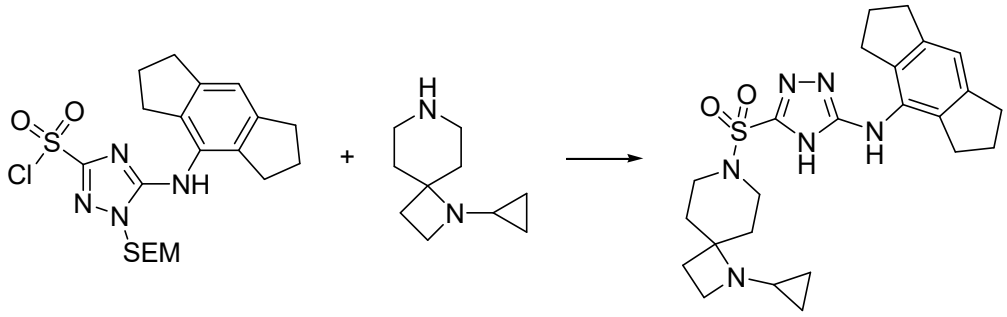


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 2-((5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Ejemplo 250**) a partir de cloruro de 5-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxi-piridin-4-il)fenoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B7**) y *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 28 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 519,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 517,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,63 (s, 6H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,61 - 1,49 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 254: 5-((1-ciclopropil-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



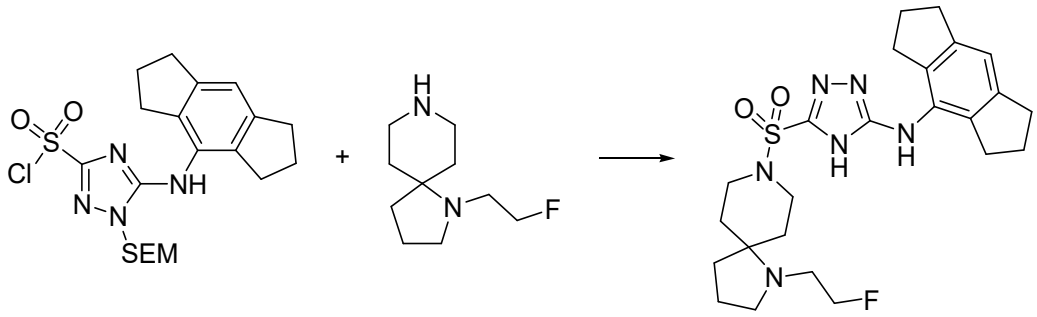
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-ciclopropil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 245**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-ciclopropil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio X6**) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 11 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 469,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H),

2,87 - 2,74 (m, 6H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,93 - 1,88 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 6H), 0,33 - 0,27 (m, 2H), 0,19 - 0,12 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 255: 5-((1-(2-fluoroetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

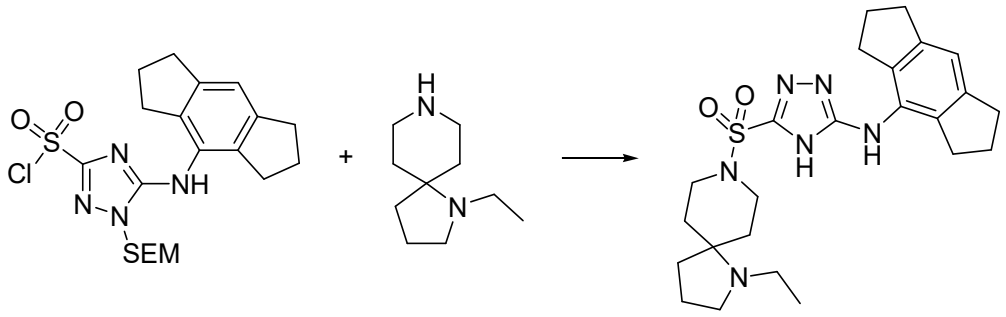


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-(2-fluoroetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X4**) para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 26 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 489,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,47 (dt, J = 47,4, 5,1 Hz, 2H), 3,77 - 3,64 (m, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 8H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 5H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,70 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,62 - 1,53 (m, 4H), 1,35 - 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 256: 5-((1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



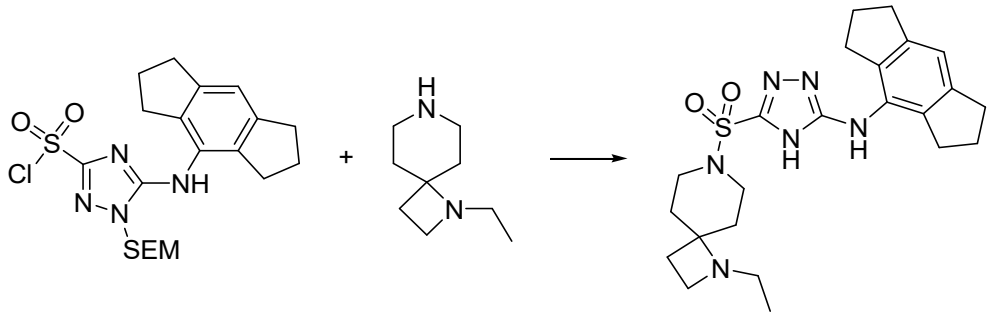
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-

1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-etil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X7**) para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 22 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 471,5 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 2,90 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 6H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,58 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,82 - 1,63 (m, 6H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 257: 5-((1-etil-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

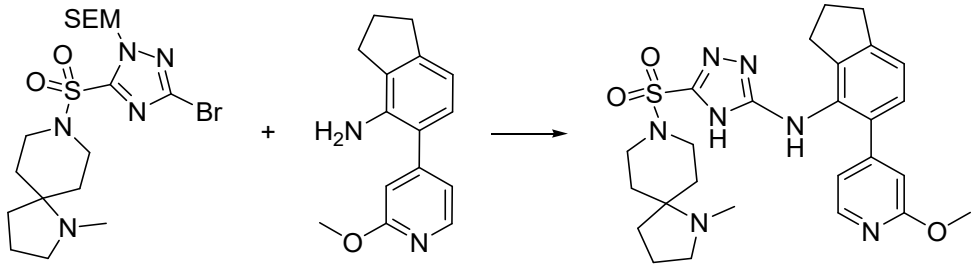


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-etil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio X8**) para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 9 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 457,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,78 - 2,71 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 6H), 2,06 - 1,91 (m, 8H), 1,76 (td, J = 12,7, 4,5 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 258: *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

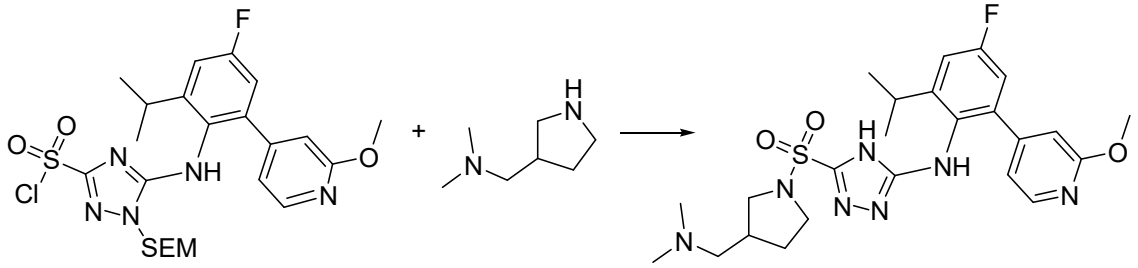


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 195**) a partir de 8-((3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil)-1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio A15**) y 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio R4**) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 11 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 524,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 - 3,57 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,78 - 1,53 (m, 6H), 1,31 (br d, J = 12,5 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 259: 5-((3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



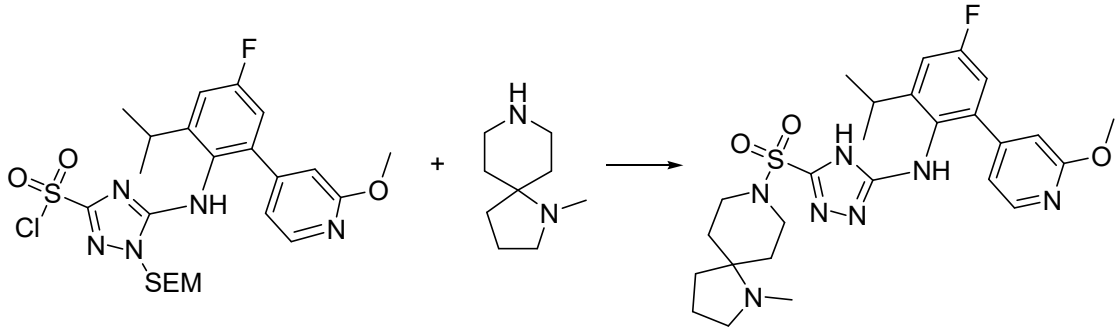
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B56**) y *N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)metanamina para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 10 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 518,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 516,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,77 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H),

3,36 - 3,29 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,88 - 2,83 (m, 1H), 2,22 – 2,16 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 2,10 - 2,08 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 260: *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-5-((1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

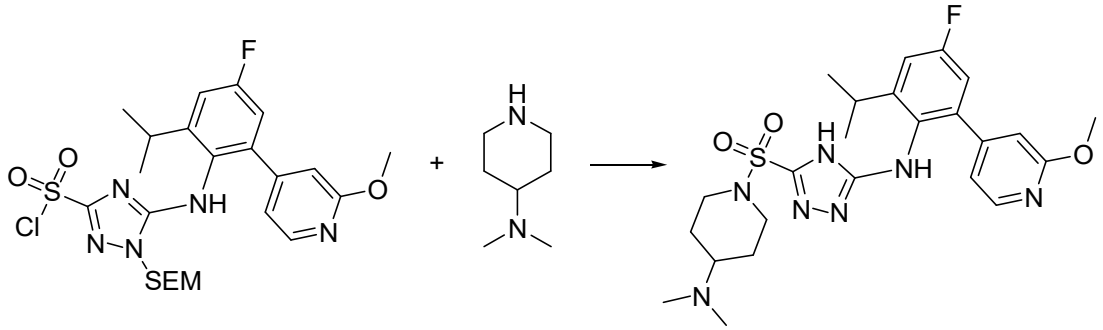


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B56**) y 1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X19**) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 9 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 544,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 542,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,74 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H), 1,58 - 1,52 (m, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 261: 1-((5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina



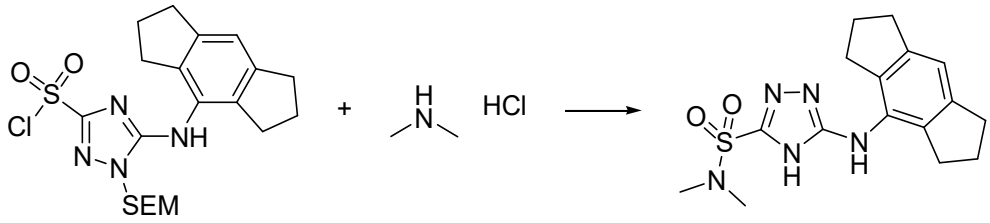
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-

diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B56**) y *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 3 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 518,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,78 - 6,76 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59 - 3,50 (m, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 262: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N,N*-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

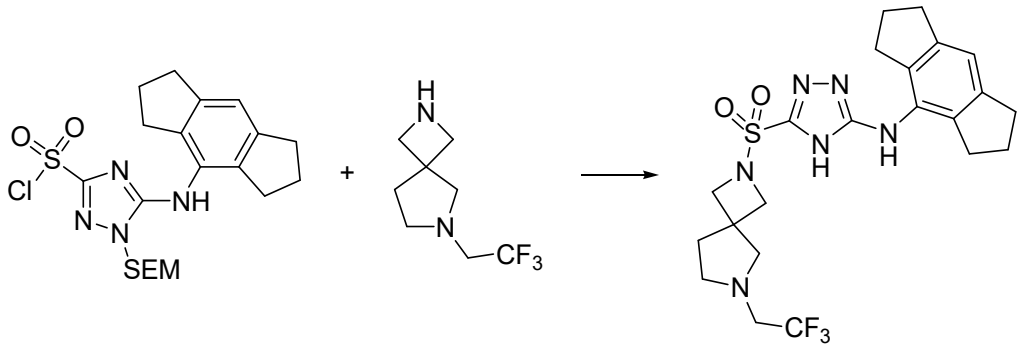


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y clorhidrato de dimetilamina para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 16 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 348,5 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,78 (s, 6H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 263: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((6-(2,2,2-trifluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

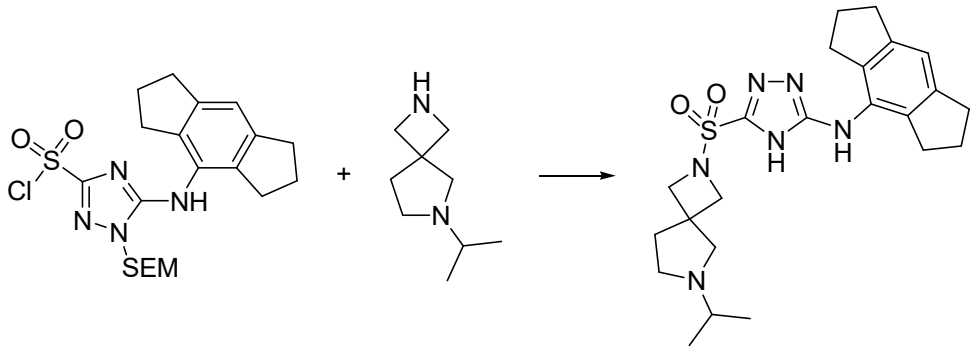


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 6-(2,2,2-trifluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio X5**) para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 17 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 497,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,29 - 13,16 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,18 (q, J = 10,2 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,74 - 2,58 (m, 8H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,86 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

Ejemplo 264: N-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-5-((6-isopropil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina



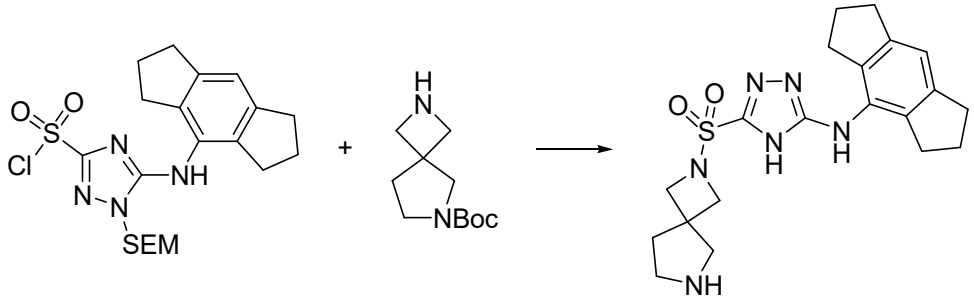
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 6-isopropil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio X10**) para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 14 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 457,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,04

- 3,92 (m, 2H), 3,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,21 - 3,14 (m, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 5H), 1,23 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 265: 5-((2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

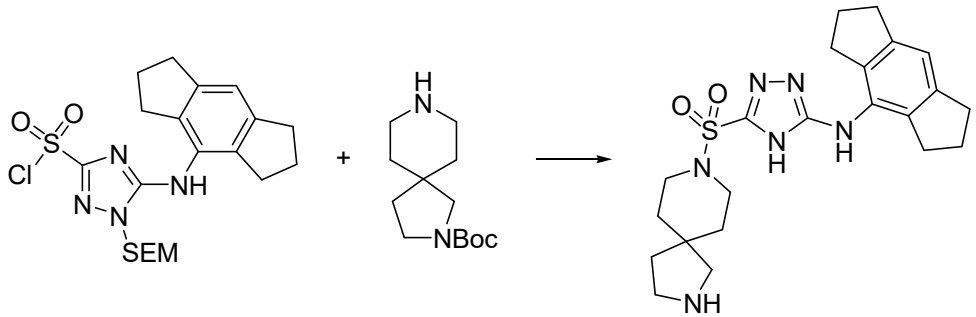


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 2,6-diazaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 25 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 415,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,97 - 3,77 (m, 4H), 3,00 - 2,88 (m, 4H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,84 (t, J = 7,2 Hz, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 266: 5-((2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



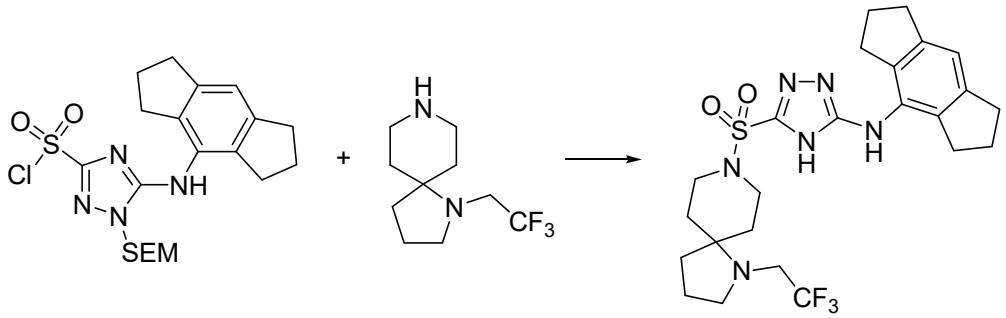
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 2,8-

diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 27 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 443,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,29 - 3,08 (m, 6H), 2,90 (s, 2H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 1,96 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,70 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 267: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

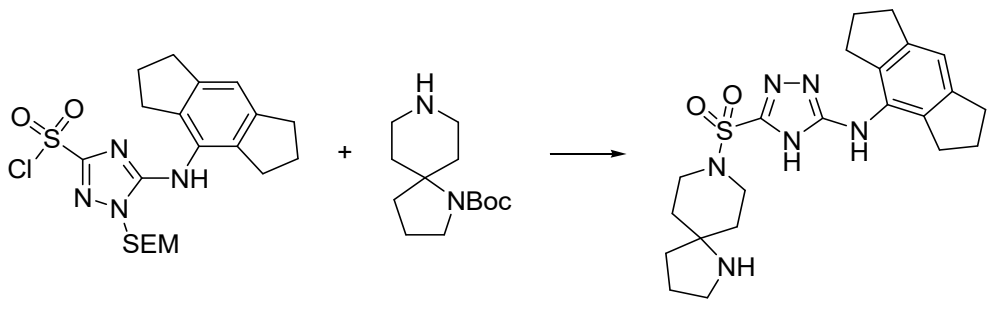


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X1**) para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 22 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 525,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 2H), 3,19 (q, J = 9,9 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,75 (td, J = 12,8, 2,5 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 4H), 1,43 - 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 268: 5-((1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

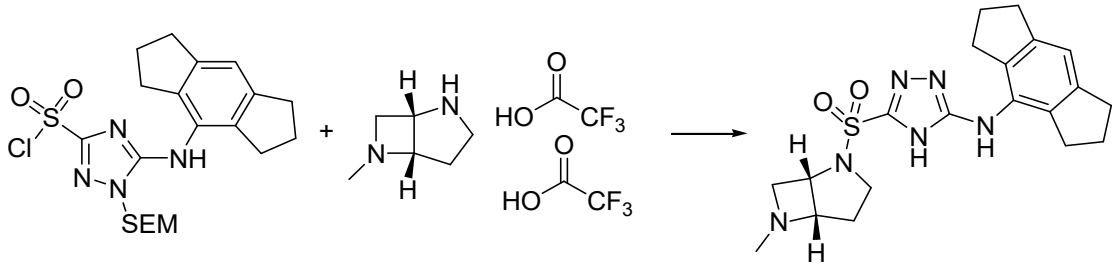


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1,8-diazaspiro[4.5]decano-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 23 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 443,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 2,99 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 1,79 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68 (t, J = 5,7 Hz, 4H), 1,62 - 1,55 (m, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 269: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-(((1*S*,5*S*)-6-metil-2,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

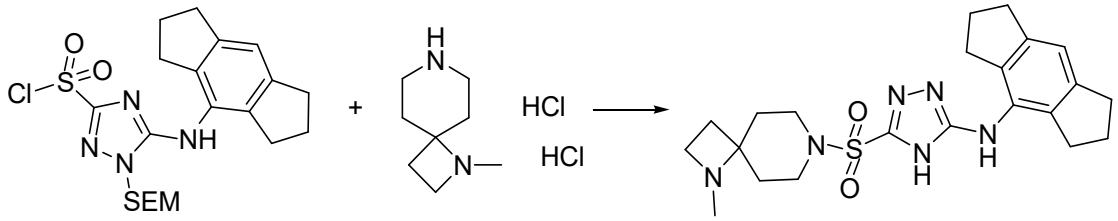


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y (1*S*,5*S*)-6-metil-2,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano bis(2,2,2-trifluoroacetato) para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 23 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 415,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,84 (dd, J = 6,8, 4,2 Hz, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 3,28 - 3,12 (m, 3H), 3,07 - 2,94 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,96 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 270: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

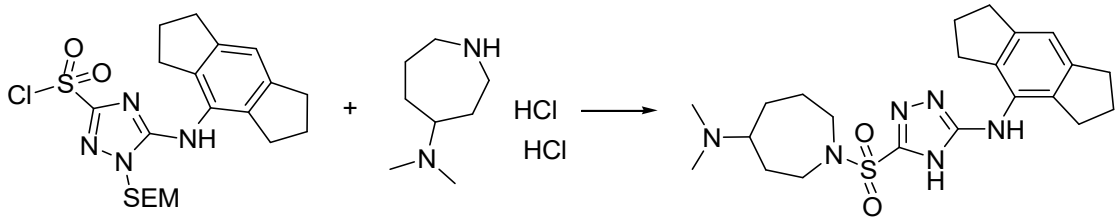


Se agregó diclorhidrato de 1-metil-1,7-diazaspiro[3.5]nonano (0,098 g, 0,460 mmol) y Et_3N (0,192 mL, 1,38 mmol) a una solución de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) (180 mg, 0,383 mmol) en DCM (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en HCl 4 M en dioxano (4 mL) y se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 19 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 443,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,71 - 3,61 (m, 2H), 3,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,78 - 2,70 (m, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,10 - 1,91 (m, 8H), 1,79 (td, J = 12,6, 4,5 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 271: 1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilazepan-4-amina



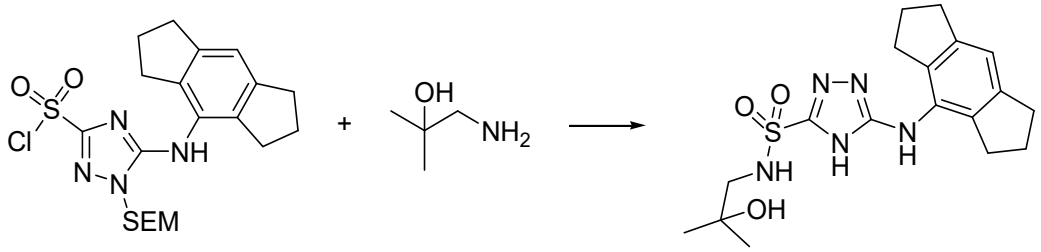
Se agregó diclorhidrato de *N,N*-dimetilazepan-4-amina (0,142 g, 0,658 mmol) y Et_3N (0,275 mL, 1,97 mmol) a una solución de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) (0,205 g, 0,438 mmol) en DCM (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo resultante se disolvió en HCl 4 M en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 23 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 445,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,42 (dt, J = 13,8, 4,3

Hz, 1H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,48 (s, 6H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 5H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 272: 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida

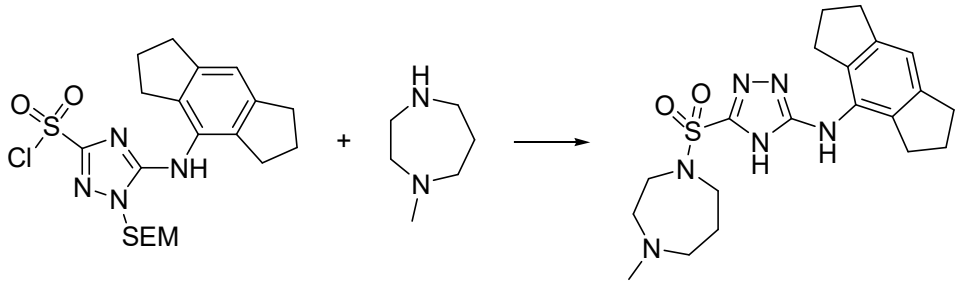


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 22 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 392,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 7,68 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,92 - 2,76 (m, 6H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,06 (s, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 273: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



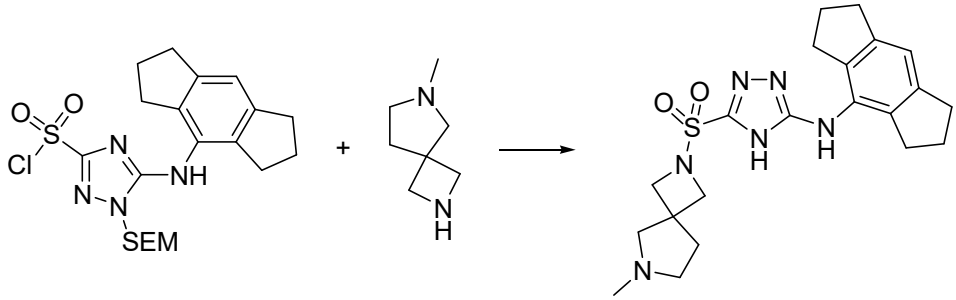
Se agregó una solución de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) (150 mg, 0,320 mmol) en DCM (2 mL) a una solución de 1-metil-1,4-diazepan (0,044 mL, 0,352 mmol), Et_3N (0,067 mL, 0,480 mmol) y DCM (1 mL) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se agregó HCl (4 M en dioxano) (2 mL, 8,00 mmol) y la mezcla de

reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (20 %-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 9 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 417,5 $(M+H)^+$ (ES^+); 415,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,86 (app q, J = 8,5 Hz, 4H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,47 - 2,40 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,86 (t, J = 7,1 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 274: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

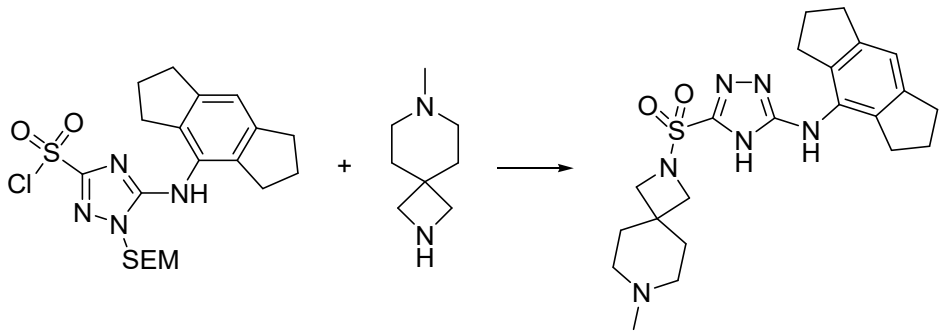


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 273**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio X17**) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 5 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 429,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 427,5 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 4H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,67 - 2,60 (m, 7H), 2,03 - 1,93 (m, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 275: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

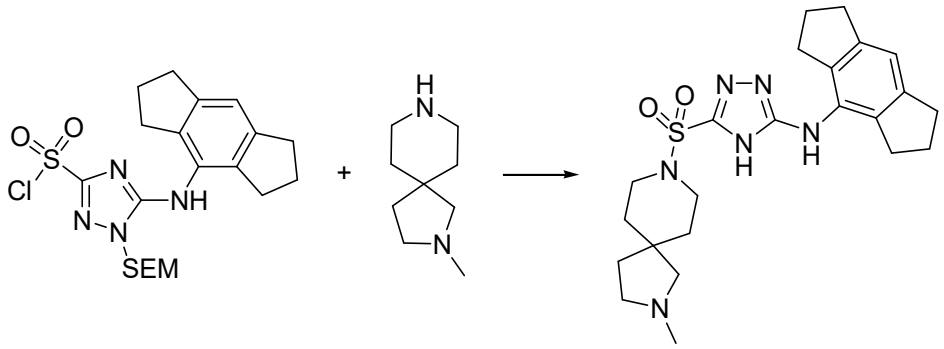


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 273**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio X16**) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 6 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 443,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 441,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,66 (s, 4H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,40 (br s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,57 (t, J = 5,5 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 276: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

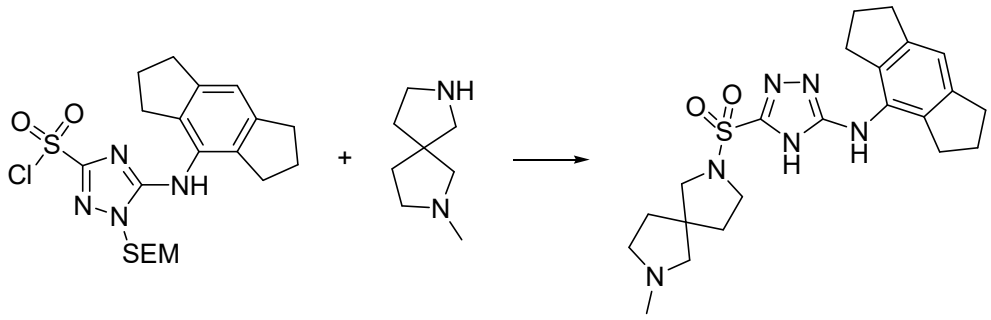


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 273**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]decano (**Intermedio X9**) para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 24 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 457,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 455,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 4H), 2,87 - 2,77 (m, 6H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,59 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,67 - 1,54 (m, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 277: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((7-metil-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

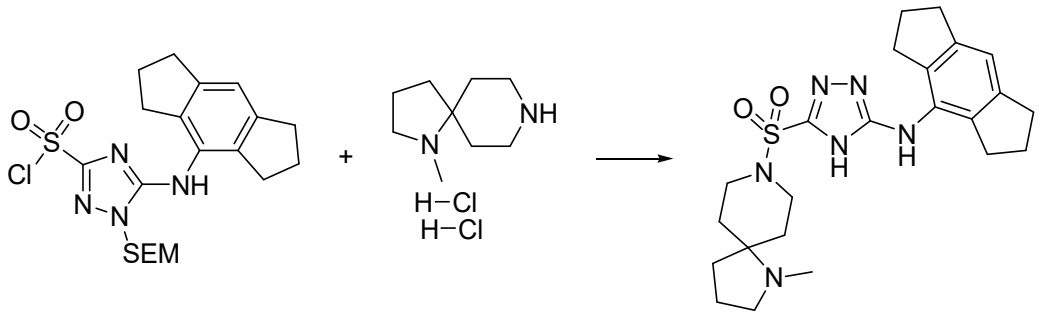


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 273**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 2-metil-2,7-diazaspiro[4.4]nonano para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 8 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 443,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 441,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 3,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,70 - 2,61 (m, 6H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 278: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



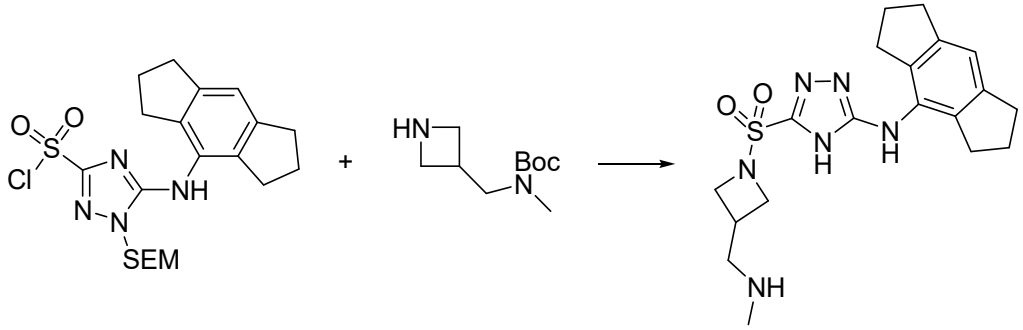
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilazepan-4-amina (**Ejemplo 271**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y diclorhidrato de 1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]decano para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 12 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 457,0 $(M+H)^+$ (ES^+); 455,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 8H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,78 - 1,70 (m, 2H),

1,70 - 1,64 (m, 3H), 1,38 (br d, J = 12,6 Hz, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 279: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-((metilamino)metil)azetidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

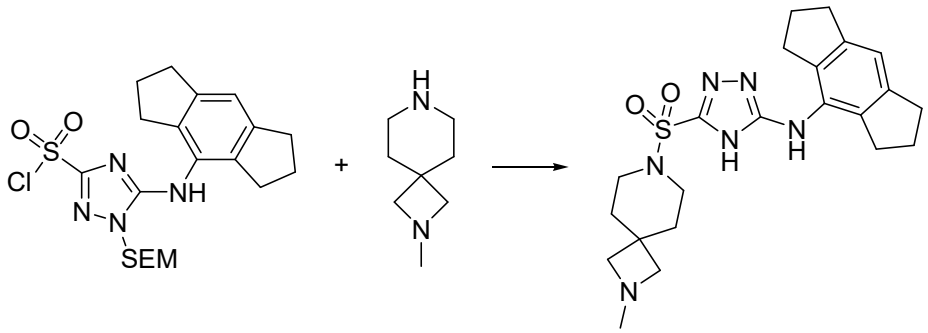


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y (azetidin-3-ilmetil)(metil)carbamato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 8 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 403,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,17 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,99 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 8,5, 5,8 Hz, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 6H), 2,73 - 2,62 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 280: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



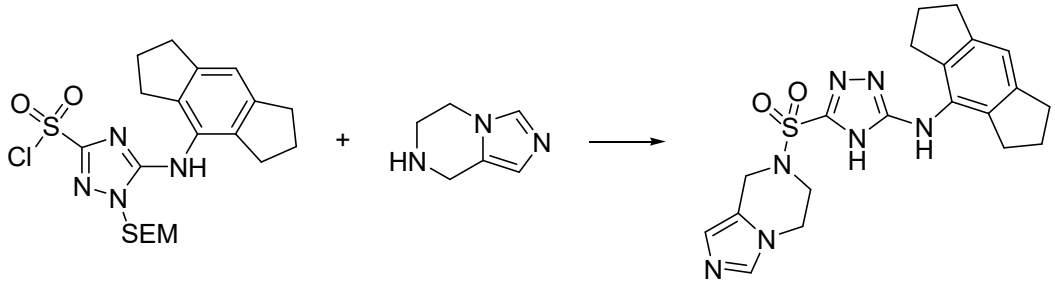
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio X14**) para proporcionar el compuesto del título (17 mg,

12 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 443,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,98 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,52 (s, 4H), 3,11 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 - 2,58 (m, 7H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,80 (t, J = 5,6 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 281: 5-((5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8*H*)-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

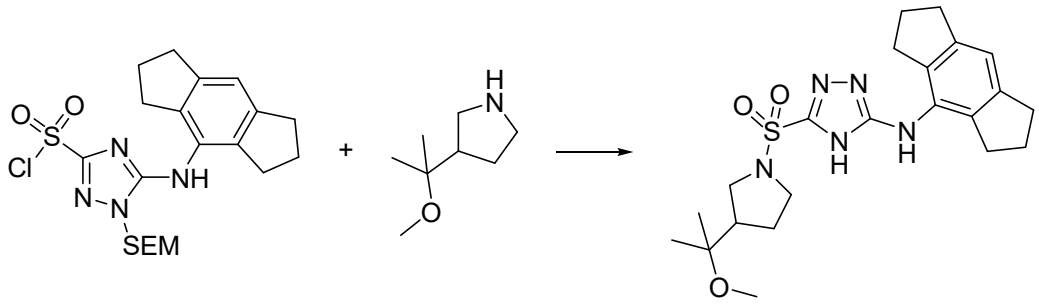


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 11 %) como un sólido amarillo.

LCMS m/z 426,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,23 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 7,28 (br s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,73 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,59 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,95 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 282: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(2-metoxipropan-2-il)pirrolidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



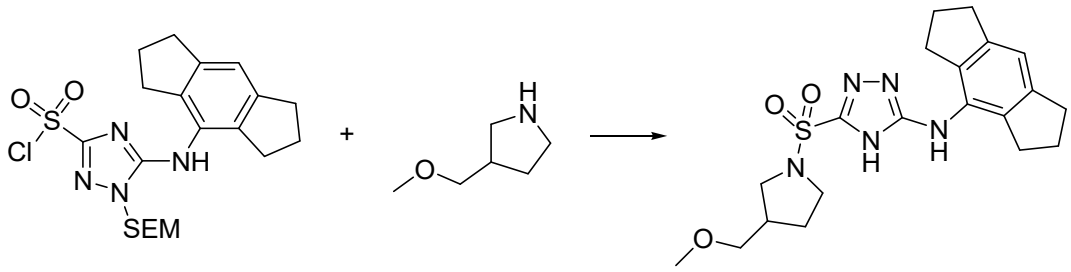
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-

amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 3-(2-metoxipropan-2-il)pirrolidina (**Intermedio X13**) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 18 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 446,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,04 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 4H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

Ejemplo 283: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

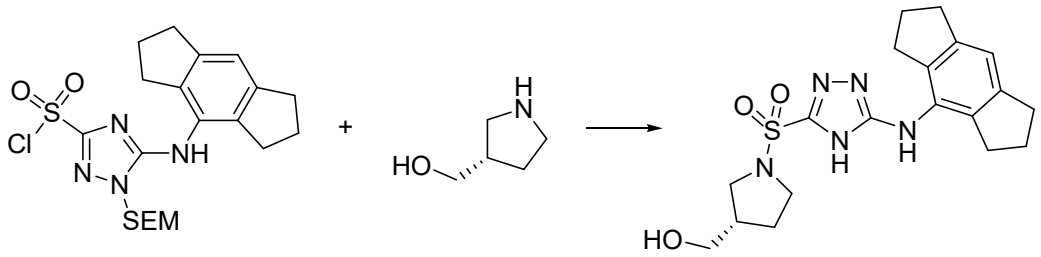


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 3-(metoximetil)pirrolidina para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 12 %) como una goma amarilla.

LCMS m/z 418,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 4H), 3,12 (dd, J = 9,4, 7,5 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 10,2, 6,9 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,35 (app sept, J = 7,2 Hz, 1H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H).

Ejemplo 284: (*S*)-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)metanol

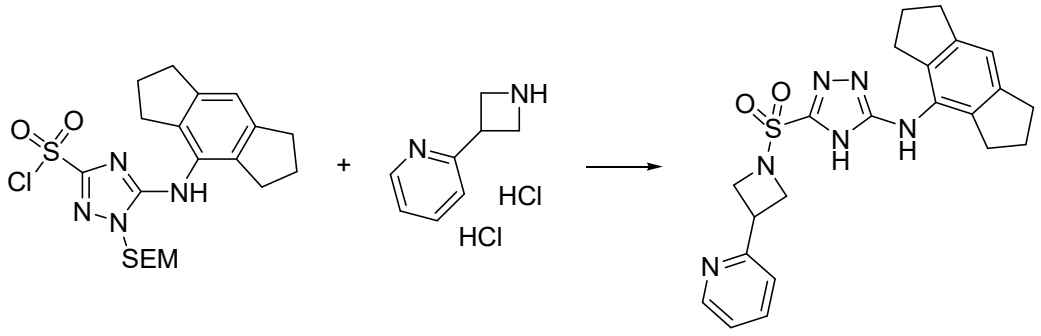


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y (*S*)-pirrolidin-3-ilmetanol para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 15 %) como una goma amarilla.

LCMS m/z 404,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,02 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,67 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 3H), 3,02 (dd, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,23 (app sept, J = 7,2 Hz, 1H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 1H).

Ejemplo 285: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(piridin-2-il)azetidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



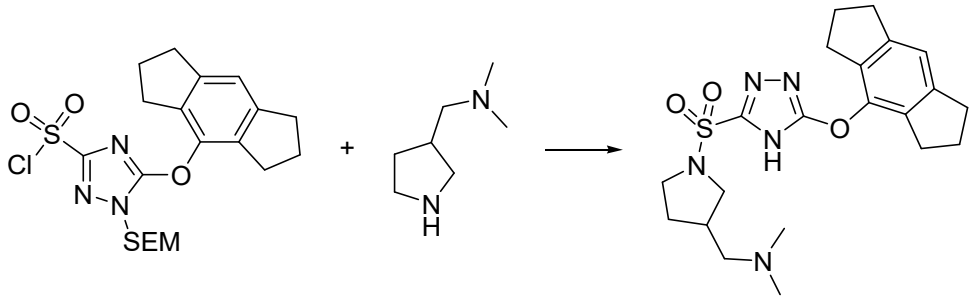
A una solución agitada de diclorhidrato de 2-(azetidin-3-il)piridina (0,066 g, 0,320 mmol) y Et_3N (0,090 mL, 0,640 mmol) en DCM (1 mL) se le agregó cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) (0,1 g, 0,213 mmol) en DCM (4 mL) y la reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se agregó HCl 4 M en dioxano (3 mL). La solución se agitó a TA durante 16 horas, luego se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (35-65 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 11 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 437,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,18 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,49 - 8,47 (m, 1H), 7,71 (td, J = 7,7, 1,8

Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,21 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,93 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 286: 1-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina

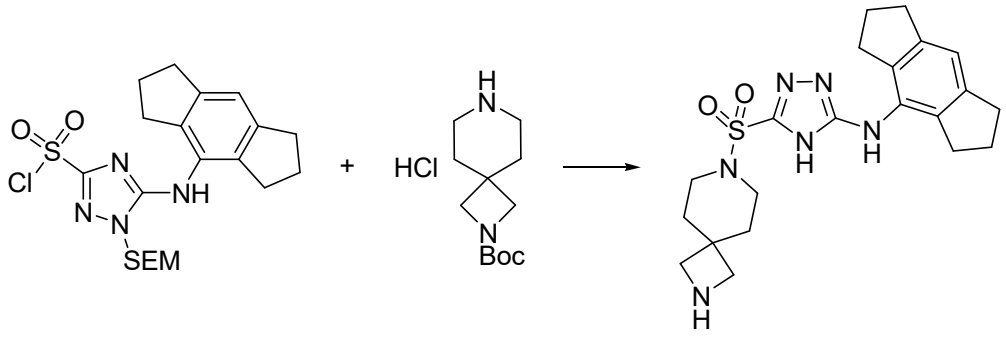


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 273**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B53**) y *N,N*-dimetil-1-(pirrolidin-3-il)metanamina para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 22 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 432,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 430,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6,98 (s, 1H), 3,47 (dd, J = 10,2, 7,2 Hz, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 10,3, 7,5 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 7H), 1,99 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,52 - 1,37 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 287: 5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



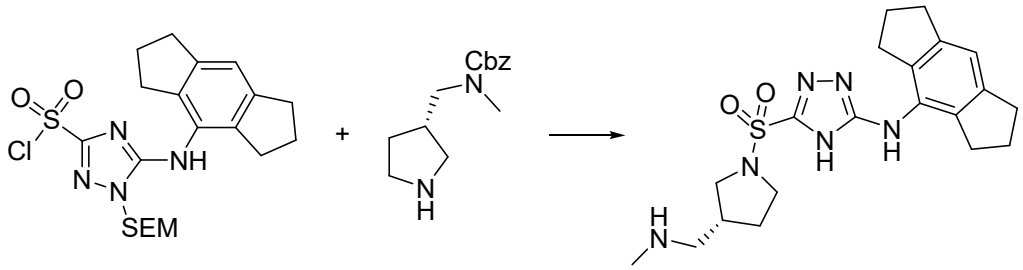
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y clorhidrato de 2,7-

diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (0,02 g, 22 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 429,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,64 (s, 4H), 3,11 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,96 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,82 (t, J = 5,7 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 288: (*R*)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



Etapa A: Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y metil(pirrolidin-3-ilmetil)carbamato de (*S*)-bencilo (**Intermedio X18**) para proporcionar ((1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)metil)(metil)carbamato de (*R*)-bencilo como un sólido blanco. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación ni análisis adicionales.

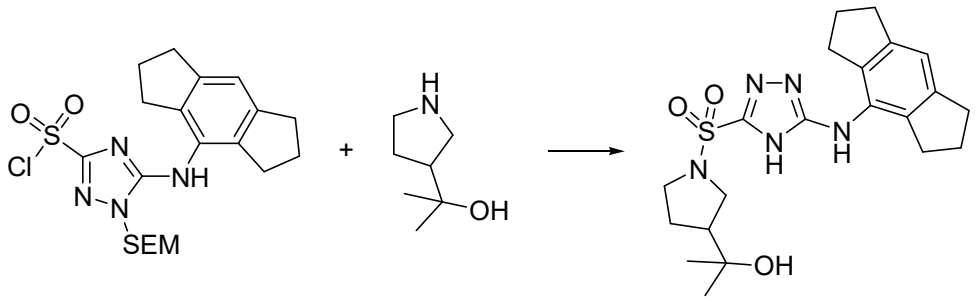
Etapa B: Se colocó paladio al 10 % en carbono (3 mg, 0,021 mmol) en atmósfera de N_2 y se agregó una solución de ((1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)metil)(metil)carbamato de (*R*)-bencilo (etapa A) (0,117 g, 0,213 mmol) en EtOH (2 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H_2 a presión de 1 bar durante 16 horas y luego a presión de 5 bar durante 22 horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 5 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 417,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 3,02 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,40 - 2,25 (m, 5H), 2,04 - 1,88 (m, 6H), 1,60 - 1,46 (m, 2H). No se observó un protón

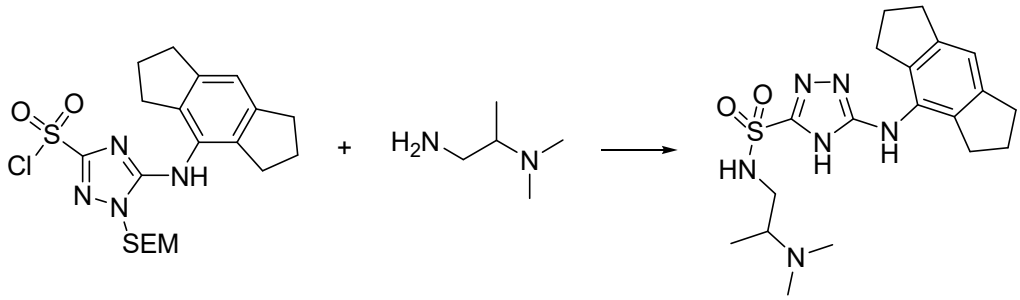
intercambiable.

Ejemplo 289: 2-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)propan-2-ol



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 2-(pirrolidin-3-il)propan-2-ol para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 9 %) como un sólido amarillo.
LCMS m/z 432,3 $(M+H)^+$ (ES^+).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 3,10 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,01 (s, 6H). No se observó un protón intercambiable.

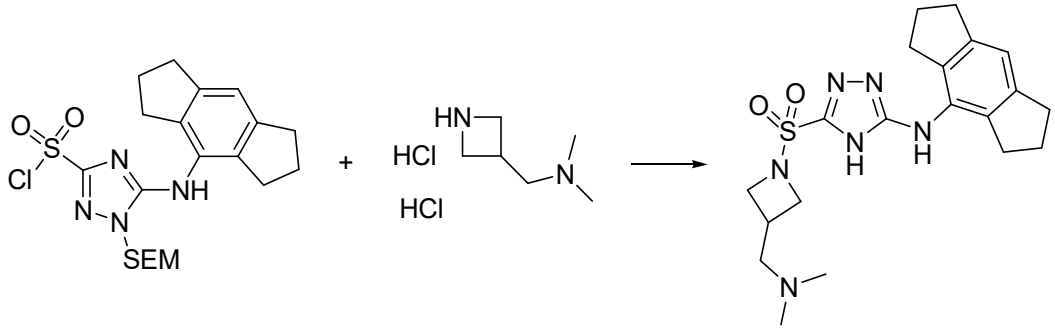
Ejemplo 290: *N*-(2-(dimetilamino)propil)-5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida



Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-isopentil-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 82**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y N^2,N^2-dimetilpropano-1,2-diamina para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 22 %) como un sólido blanco floculante.
LCMS m/z 405,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,11 (dd, J = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 2,98 - 2,76 (m, 7H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,30 (s, 6H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 291: 5-((3-((dimetilamino)metil)azetidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

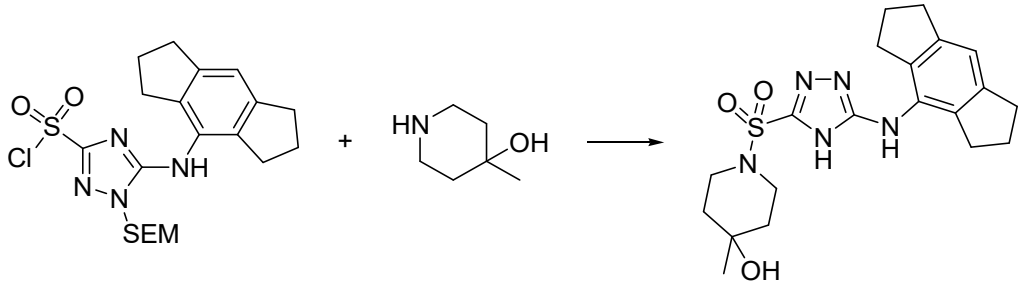


A una solución agitada de diclorhidrato de 1-(azetidin-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (0,060 g, 0,320 mmol) y Et_3N (0,135 mL, 0,96 mmol) en DCM (1 mL) se le agregó cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (0,1 g, 0,213 mmol) (**Intermedio B4**) en DCM (4 mL) y la reacción se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se agregó TFA/DCM (1:1, 4 mL) y la reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto resultante se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 16 %) como un sólido blanco floculante.

LCMS m/z 417,3 (M+H)+ (ES+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,01 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 8,4, 6,1 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,79 - 2,73 (m, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 4H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 292: 1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-4-metilpiperidin-4-ol



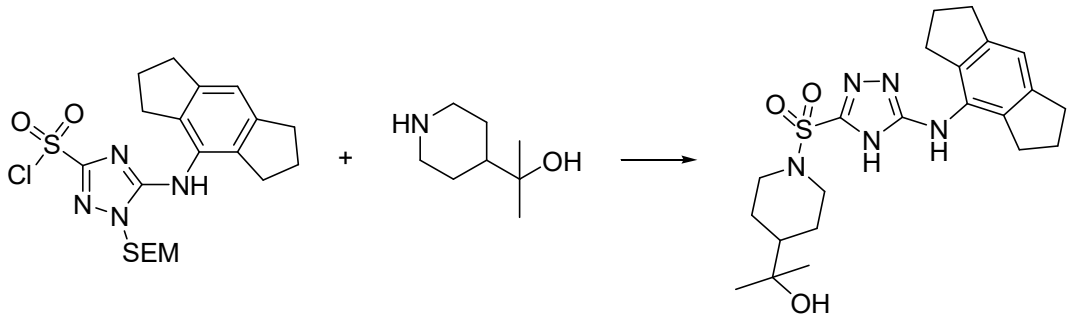
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-

4-il)amino)-*N*-isopentil-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 82**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 4-metilpiperidin-4-ol para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 11 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 418,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 416,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,10 (s, 3H).

Ejemplo 293: 2-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-il)propan-2-ol

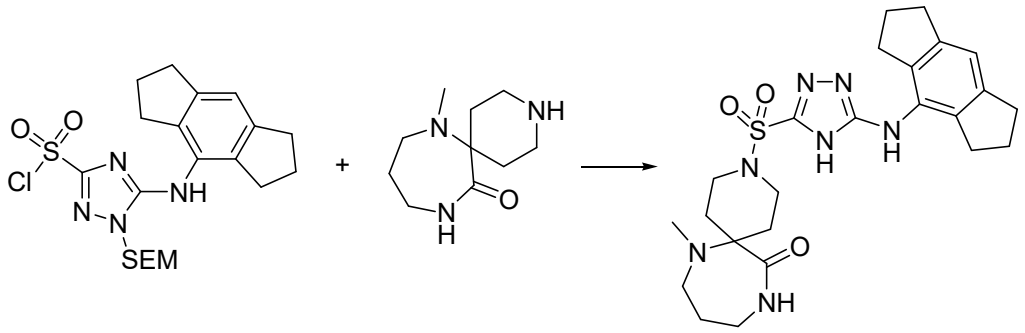


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-isopentil-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 82**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 11 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 446,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 444,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,74 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,67 - 2,59 (m, 6H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,27 - 1,17 (m, 3H), 1,01 (s, 6H).

Ejemplo 294: 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-7-metil-3,7,11-triazaspiro[5.6]dodecan-12-ona

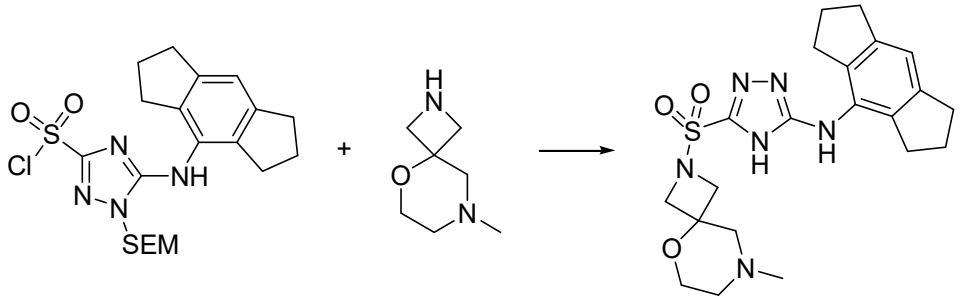


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((6-(2-fluoroetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Ejemplo 239**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 7-metil-3,7,11-triazaspiro[5.6]dodecan-12-ona para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 11 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 500,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,68 – 11,67 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,49 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,37 – 3,24 (m, 2H), 3,17 – 2,92 (m, 6H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,16 – 2,01 (m, 2H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,88 – 1,68 (m, 2H), 1,56 (br s, 2H).

Ejemplo 295: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((8-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



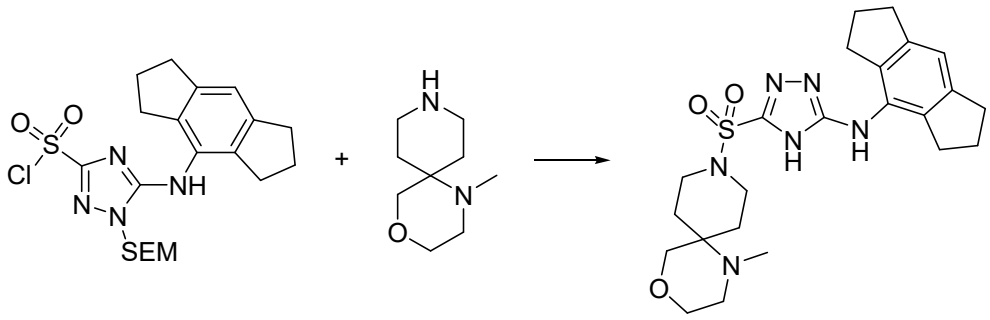
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-isopentil-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 82**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 8-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano (**Intermedio X22**) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 10 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 445,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 443,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,28 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,40 - 2,18 (m,

4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H). Tres protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 296: *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-metil-4-oxa-1,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

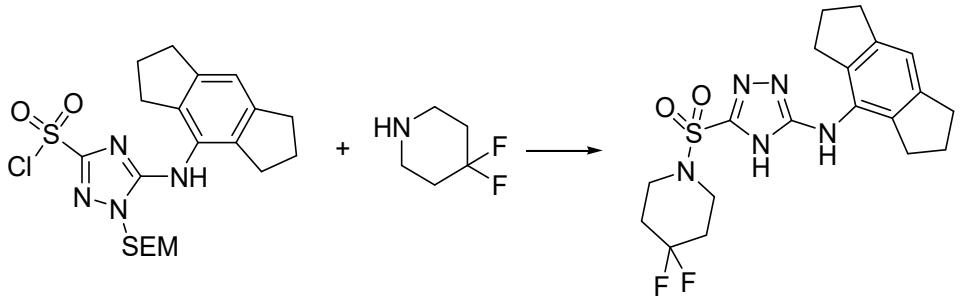


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-isopentil-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 82**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1-metil-4-oxa-1,9-diazaspiro[5.5]undecano (**Intermedio X21**) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 20 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 473,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 471,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,15 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,84 - 3,59 (m, 4H), 3,10 - 2,94 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,68 - 2,57 (m, 6H), 2,24 - 1,51 (m, 8H). Cinco protones ocultados por el solvente.

Ejemplo 297: 5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



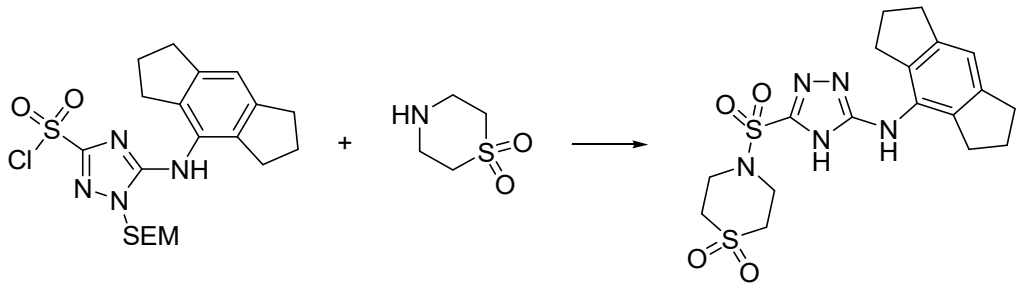
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-isopentil-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 82**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 4,4-difluoropiperidina para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 6 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 424,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 422,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,16 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 4H), 2,82 (t,

J = 7,4 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,13 - 2,01 (m, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H).

Ejemplo 298: 1,1-dióxido de 4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)tiomorfolina

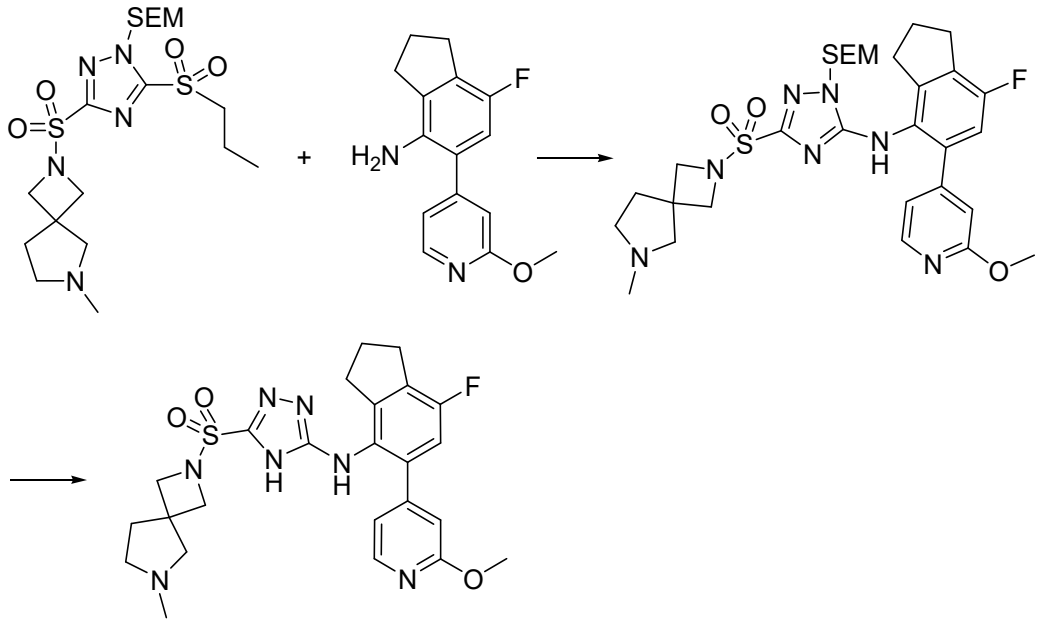


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-isopentil-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida (**Ejemplo 82**) a partir de cloruro de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonilo (**Intermedio B4**) y 1,1-dióxido de tiomorfolina para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 16 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 438,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 436,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,17 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 4H), 3,33 - 3,23 (m, 4H), 2,83 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,13 - 1,91 (m, 4H).

Ejemplo 299: *N*-(7-fluoro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



Etapa A: Se agregó LiHMDS (1 M en THF, 0,535 mL, 0,535 mmol) a 6-metil-2-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-2,6-

diazaspiro[3.4]octano (**Intermedio D1**) (132,1 mg, 0,268 mmol) y 7-fluoro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina (**Intermedio C10**) (69,1 mg, 0,268 mmol) en THF (2 mL) en N_2. La reacción se agitó a TA durante 16 horas, se inactivó con NH_4Cl acuoso (15 mL) saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. Los productos brutos se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar *N*-(7-fluoro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-3-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (17,6 mg, 9 %) como un aceite rosa pálido.

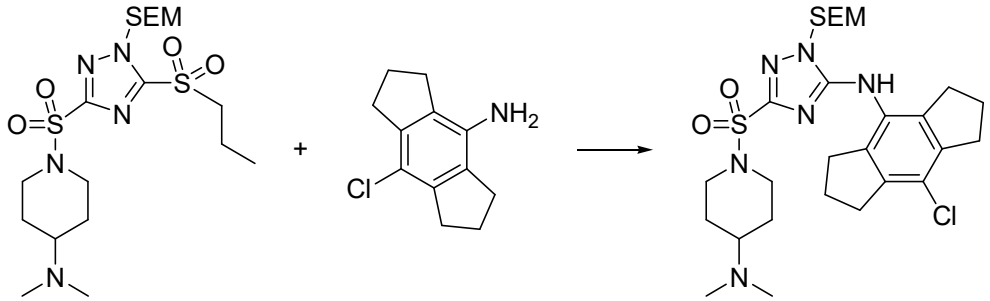
LCMS m/z 644,5 $(M+H)^+$ (ES^+).

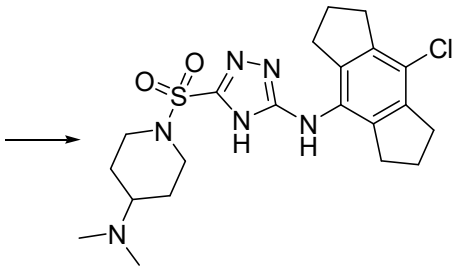
Etapa B: Se disolvió *N*-(7-fluoro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-3-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)sulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (17,6 mg, 0,025 mmol) en TFA (1 mL) y se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se cargó en una columna de SCX (~0,5 g) en MeOH (10 mL). La columna se lavó con MeOH (20 mL) y el producto se eluyó con NH_3 0,7 M en MeOH (20 mL). Los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 68 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 514,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 512,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,79 - 6,78 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,43 - 2,36 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,76 (t, J = 7,1 Hz, 2H).

Ejemplo 300: 1-((5-((8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina



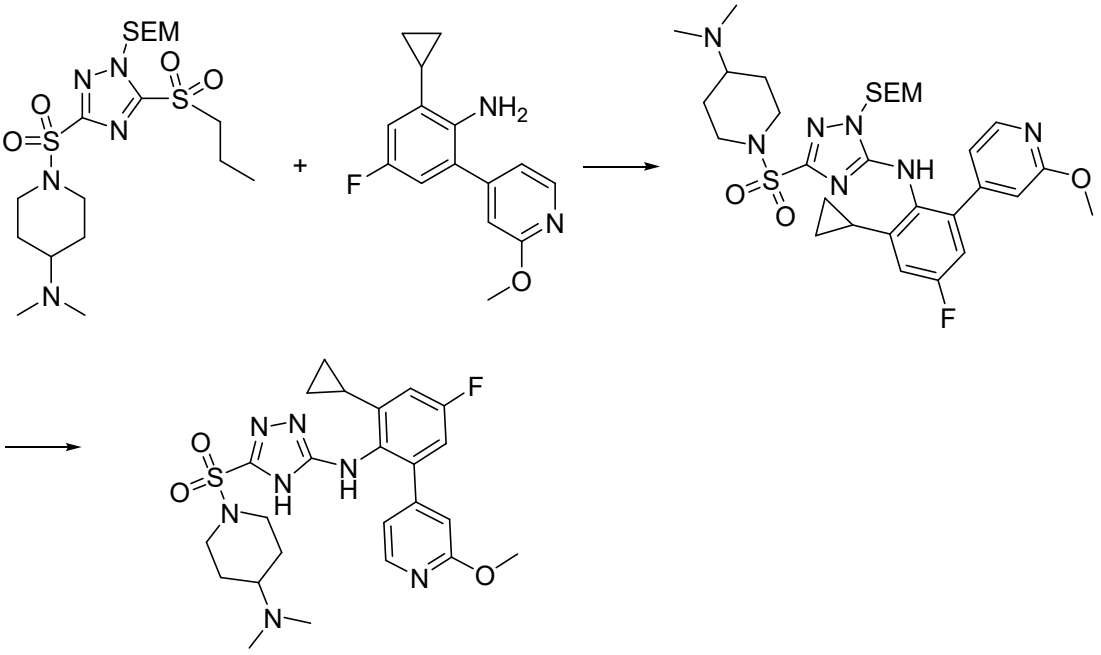


Se agregó LiHMDS (1 M en THF) (0,403 mL, 0,403 mmol) por goteo a *N,N*-dimetil-1-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina (**Intermedio D2**) (100 mg, 0,202 mmol) y 8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (49 mg, 0,236 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 3 horas, se inactivó con NH4Cl acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en HCl (4 M en dioxano, 4 mL) y se agitó a TA durante 16 horas. El bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-40 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 8 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 465,3/467,2 (33/35Cl M+H)$^+$ (ES^+); 463,2/465,2 (33/35Cl M-H)$^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 3,72-3,64 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,82-2,70 (m, 6H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,03 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

<u>Ejemplo 301:</u> 1-((5-((2-ciclopropil-4-fluoro-6-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)amino)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina



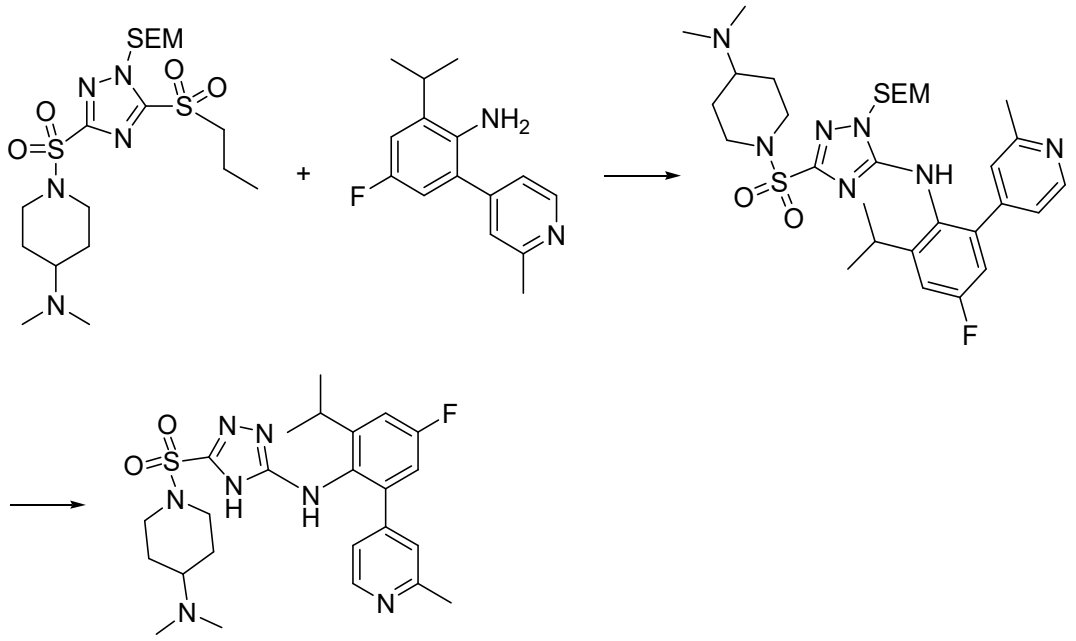
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-((5-((8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-

s-indacen-4-il)amino)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Ejemplo 300**) a partir de *N,N*-dimetil-1-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina (**Intermedio D2**) y 2-ciclopropil-4-fluoro-6-(2-metoxipiridin-4-il)anilina (**Intermedio C19**) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 3 %) como un sólido tostado pálido.

LCMS m/z 516,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 514,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,90 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 2H), 2,47-2,33 (m, 7H), 2,05-1,98 (m. 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H), 0,76-0,69 (m, 2H).

Ejemplo 302: 1-((5-((4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metilpiridin-4-il)fenil)amino)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina



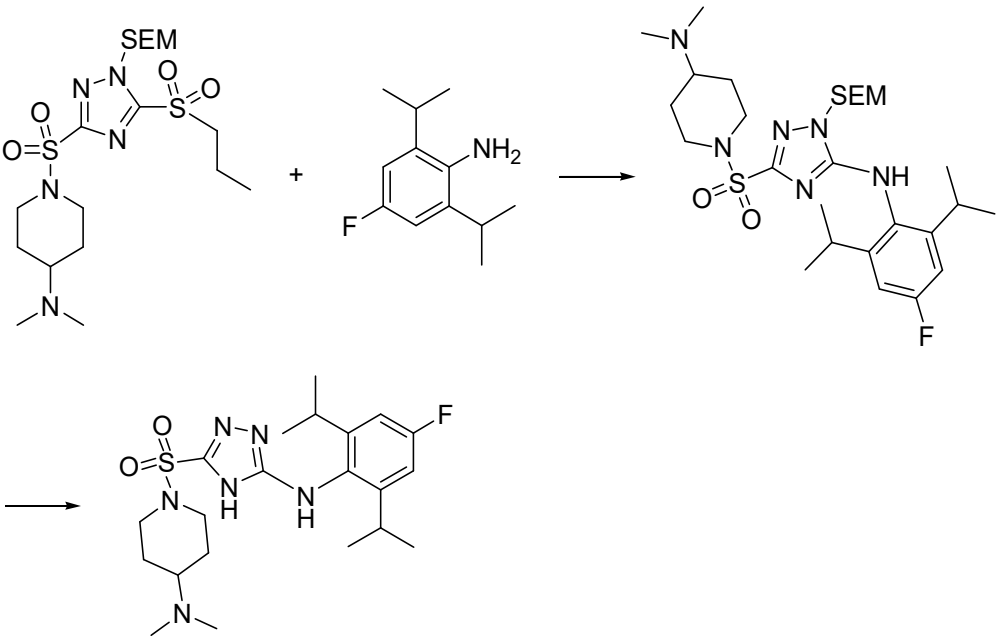
Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-((5-((8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Ejemplo 300**) a partir de *N,N*-dimetil-1-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina (**Intermedio D2**) y 4-fluoro-2-isopropil-6-(2-metilpiridin-4-il)anilina (**Intermedio C9**) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 22 %) como un sólido tostado pálido.

LCMS m/z 502,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 500,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,1, 3,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 9,4, 3,0 Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,19 (septeto, J = 6,5 Hz, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 7H), 2,09 (s, 3H), 1,83-1,72 (m,

2H), 1,45-1,34 (m, 2H), 1,17 (dd, J = 18,7, 6,9 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 303: 1-((5-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)amino)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

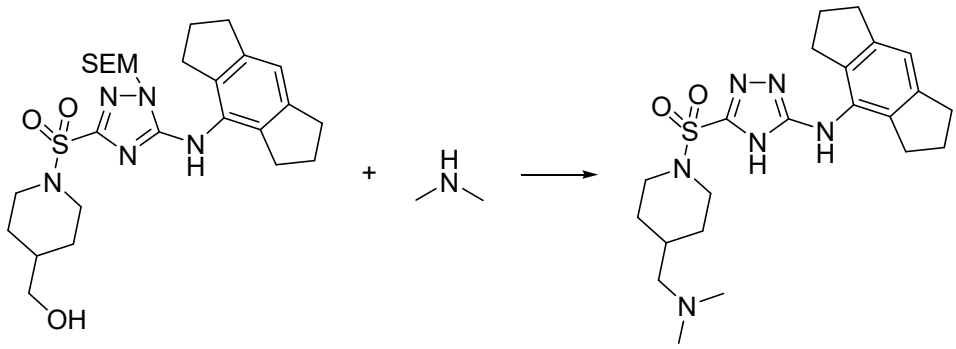


Preparado de acuerdo con el procedimiento general de 1-((5-((8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (**Ejemplo 300**) a partir de *N,N*-dimetil-1-((5-(propilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina (**Intermedio D2**) y 4-fluoro-2,6-diisopropilanilina para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 19 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 453,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 451,3 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,87 (bs, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,05 (septeto, J = 6,5 Hz, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,41-2,11 (m, 7H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 12H).

Ejemplo 304: 5-((4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

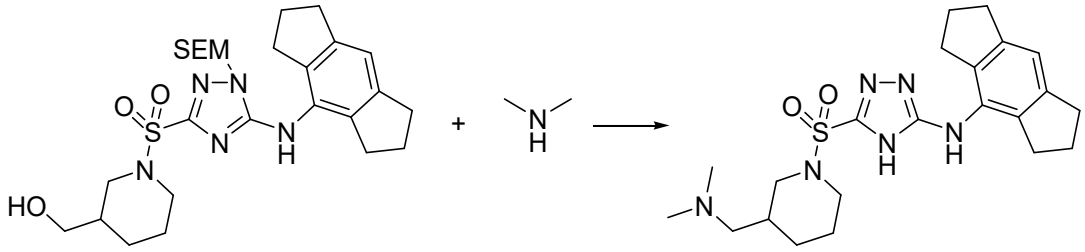


Se disolvió (1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-il)metanol (**Intermedio D4**) (0,166 g, 0,303 mmol) en THF (2 mL) y se agregó DIPEA (0,074 mL, 0,424 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,026 mL, 0,333 mmol) por goteo. La solución se calentó hasta TA y se agitó durante 2 horas. Se agregó yoduro de potasio (5,00 mg, 0,030 mmol), seguido por dimetilamina (2 M en THF, 1,52 mL, 3,03 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. Se agregó más dimetilamina (2 M en THF, 1,52 mL, 3,03 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 24 horas. Se agregó más dimetilamina (2 M en THF, 3,03 mL, 6,06 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 60 horas más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en HCl (4 M en dioxano, 4 mL) y se agitó a TA durante 16 horas. La solución se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en RP Flash C18 (columna de 12 g, 0-75 % de MeCN/H_2O) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 8 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 445,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,70 (td, J = 12,4, 2,6 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,29 (br s, 8H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 1,79 - 1,72 (m, 2H), 1,60 (br s, 1H), 1,19 - 1,04 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 305: 5-((3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



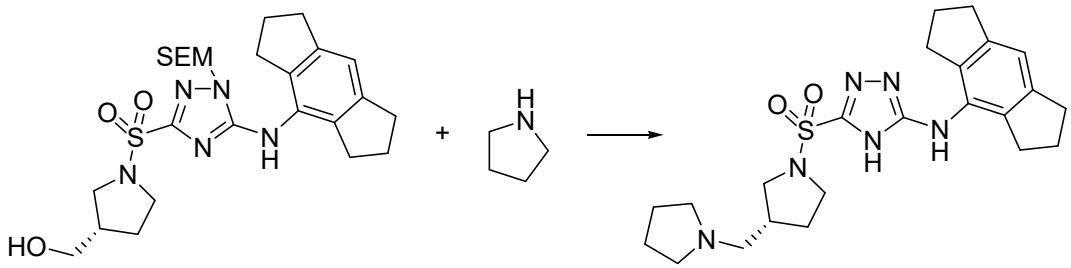
Se disolvió (1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-3-il)metanol (**Intermedio D3**) (0,187 g, 0,341 mmol) en

THF (2 mL) y se agregó DIPEA (0,083 mL, 0,477 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,029 mL, 0,375 mmol) por goteo. La solución se calentó hasta TA y se agitó durante 3 horas. Se agregó más cloruro de metanosulfonilo (15 µL, 0,169 mmol) y DIPEA (41 µL, 0,237 mmol), y la reacción se agitó a TA durante 2 horas más. Se agregó yoduro de potasio (6,00 mg, 0,036 mmol), seguido por dimetilamina (2 M en THF, 1,70 mL, 3,41 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. Se agregó más dimetilamina (2 M en THF) (1,70 mL, 3,41 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 24 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en HCl (4M en dioxano, 4 mL, 16 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. La solución se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en RP Flash C18 (columna de 12 g, 0-75 % de MeCN/H_2O para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 5 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 445,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,73 - 2,61 (m, 5H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 8H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 1H). No se observaron dos protones intercambiables.

Ejemplo 306: (*R*)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



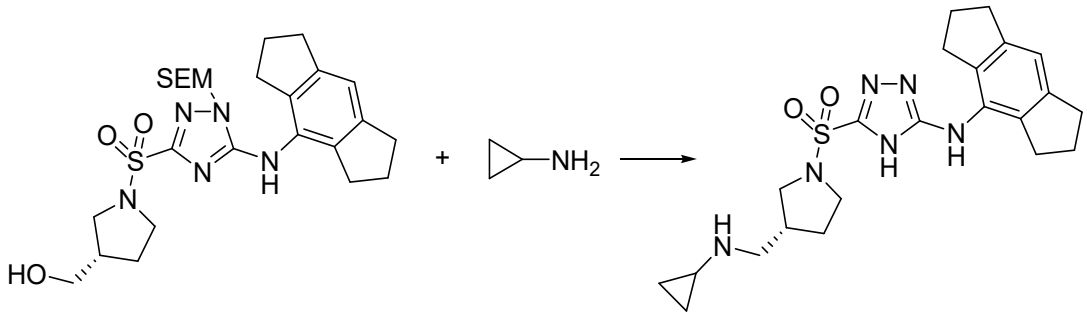
Se disolvió (*S*)-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)metanol (**Intermedio D5**) (100 mg, 0,187 mmol) en THF (1 mL) y se agregó DIPEA (58,8 µL, 0,338 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (19,6 µL, 0,253 mmol) por goteo. La solución se calentó hasta TA y se agitó durante 2 horas. Se agregó yoduro de potasio (4,00 mg, 0,024 mmol), seguido por pirrolidina (198 µL, 2,41 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en HCl (4M en dioxano, 4 mL, 16 mmol) y se agitó durante 16 horas a TA. La solución se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 16 %) como un

sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 457,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,74 - 2,55 (m, 8H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 5H), 1,75 (s, 4H), 1,55 - 1,51 (m, 1H). No se observaron dos protones intercambiables. Un protón alifático ocultado por el solvente.

Ejemplo 307: (*R*)-5-((3-((ciclopropilamino)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



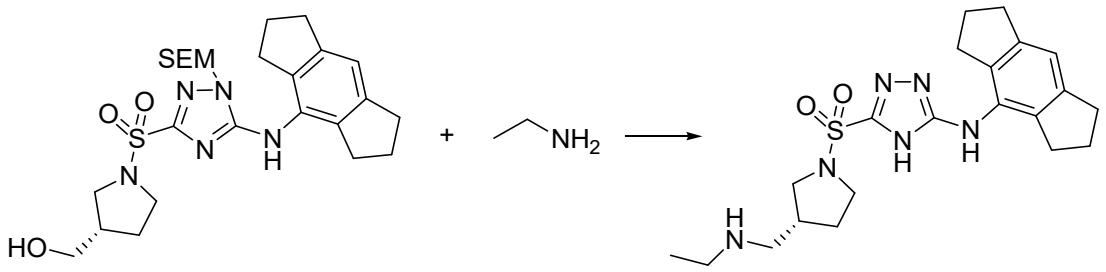
Se disolvió (*S*)-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)metanol (**Intermedio D5**) (100 mg, 0,187 mmol) en THF (1 mL) y se agregó DIPEA (58,8 µL, 0,338 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (19,6 µL, 0,253 mmol) por goteo. La solución se calentó hasta TA y se agitó durante 2 horas. Se agregó yoduro de potasio (4,00 mg, 0,024 mmol), seguido por ciclopropamina (167 µL, 2,41 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. Se agregó más ciclopropamina (167 µL, 2,41 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. Se agregó más ciclopropamina (85 µL, 1,21 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en HCl (4M en dioxano, 4 mL, 16 mmol) y se agitó durante 16 horas a TA. La solución se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 12 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS m/z 443,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 10,1, 7,5 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 6H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 0,40 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,26 (s, 2H). No se observaron dos protones intercambiables. Dos protones alifáticos ocultados por el solvente.

Ejemplo 308: (*R*)-5-((3-((etilamino)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-

indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina

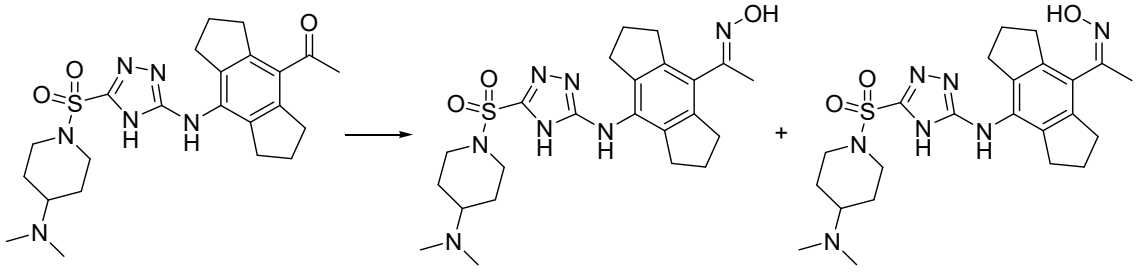


Se disolvió (*S*)-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)metanol (**Intermedio D5**) (100 mg, 0,187 mmol) en THF (1 mL) y se agregó DIPEA (58,8 µL, 0,338 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (19,6 µL, 0,253 mmol) por goteo. La solución se calentó hasta TA y se agitó durante 2 horas. Se agregó yoduro de potasio (4,00 mg, 0,024 mmol), seguido por etilamina (2 M en THF, 1,21 mL, 2,41 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. Se agregó más etilamina (2 M en THF, 1,21 mL, 2,41 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. Se agregó más etilamina (2 M en THF, 603 µL, 1,21 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo disolvió HCl en (4M en dioxano, 4 mL, 16 mmol) y se agitó durante 16 horas a TA. La solución se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep ácida (20-50 % de MeOH en agua) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 16 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 431,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,12 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,78 - 2,58 (m, 7H), 2,36 - 2,30 (m, 2H), 2,05 - 1,88 (m, 5H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,14 - 1,01 (m, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 309: Oxima de (*E*)-1-(8-((5-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)etan-1-ona y oxima de (*Z*)-1-(8-((5-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)etan-1-ona

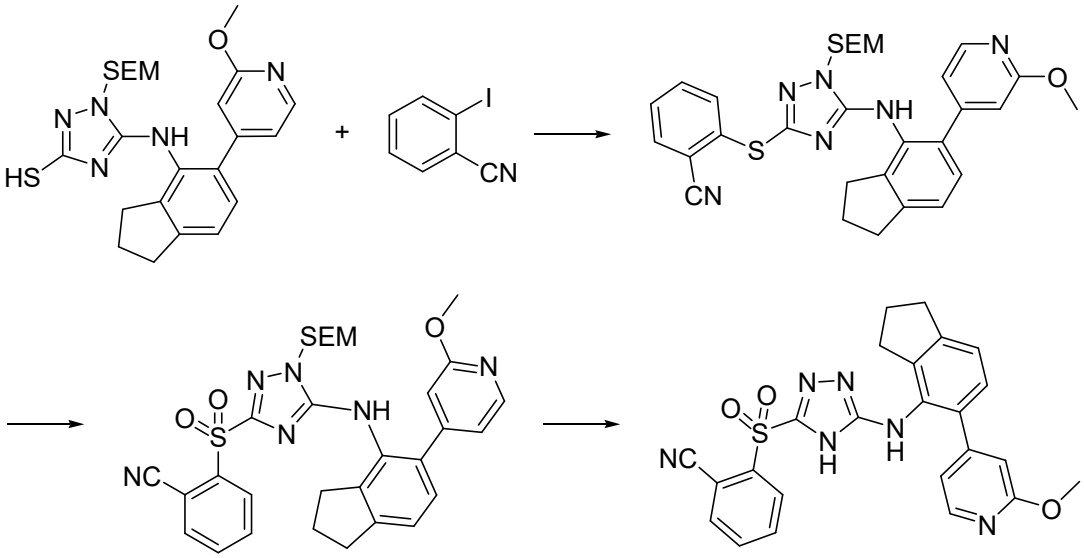


Una mezcla de 1-(8-((5-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)etanona (**Ejemplo 232**) (20 mg, 0,042 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (5 mg, 0,072 mmol) and NaOAc (5 mg, 0,061 mmol) en MeOH (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 16 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en DMSO (1 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC prep ácida (10-40 % de MeOH en agua) para proporcionar una mezcla de oxima de (*E*)-1-(8-((5-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)etanona y oxima de (*Z*)-1-(8-((5-((4-(dimetilamino)-piperidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)etanona (2 mg, 9 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 488,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 2,84 - 2,60 (m, 10H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,01 (s, 3H), 1,99 - 1,90 (m, 4H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable. Mezcla de isómeros

Ejemplo 310: 2-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzonitrilo



Etapa A: Se agregó 2-yodobenzonitrilo (0,110 g, 0,479 mmol), XantPhos (0,021 g, 0,036 mmol), DIPEA (0,167 mL, 0,958 mmol) y $Pd(dba)_2$ (33 mg, 0,036 mmol) a una solución de 5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio B54**) (0,25 g, 0,479 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL). La mezcla se desgasificó con N_2, se agitó a 100°C durante 18 horas y se concentró hasta secarse. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-50 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar 2-((5-((5-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-

il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)benzonitrilo (0,31 g, rendimiento cuant.) como una espuma marrón pegajosa.

LCMS m/z 571,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 0,88 - 0,74 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

Etapa B: se agregó m-CPBA (0,42 g, 1,874 mmol) a una solución de 2-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)benzonitrilo (0,31 g, 0,505 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se calentó hasta TA y se agitó durante 18 horas. Se agregó más m-CPBA (200 mg), la mezcla se agitó durante 6 horas más y se inactivó con sulfito de sodio acuoso. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 100 mL), se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El bruto se disolvió en MeCN/MeOH (30 mL, 2:1), se agregó B_2Pin_2 (0,13 g, 0,512 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. Se agregó una parte adicional de B_2Pin_2 (0,13 g, 0,512 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora más. Después de enfriarse, se agregó etano-1,2-diamina (54 µL, 0,808 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a TA, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con MTBE (3 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar 2-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzonitrilo (0,14 g, 25 %) como un residuo amarillo.

LCMS m/z 603,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 2H), 8,07 - 7,95 (m, 5H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,67 - 6,64 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,92 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 0,82 - 0,73 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

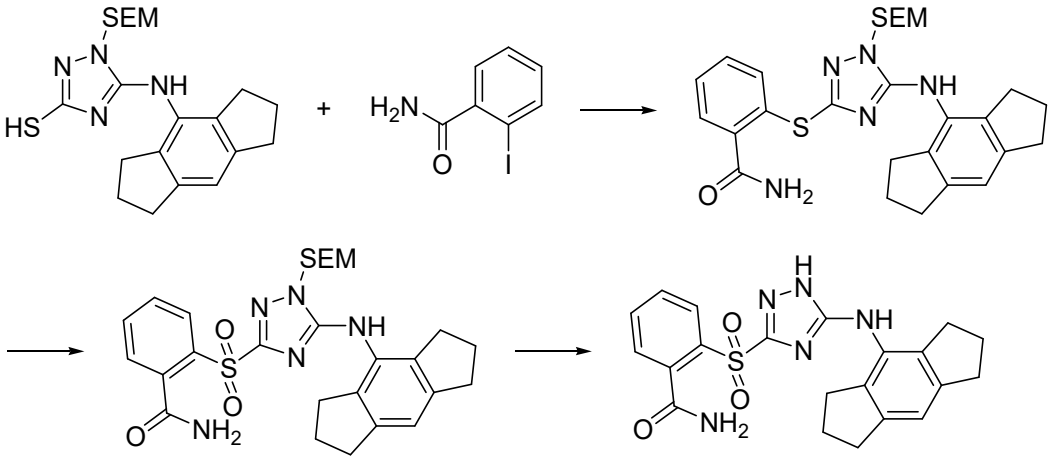
Etapa C: se disolvió 2-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzonitrilo (0,14 g, 0,128 mmol) en TFA y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en etilendiamina (2 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a TA, se concentró hasta ~1 mL y se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (columna de 40 g, 5-75 % de

MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1 %) seguida por cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 0-100 % de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 66 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 473,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 471,1 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,65 - 6,60 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

Ejemplo 311: 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzamida



Etapa A: se agregó una solución de 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**Intermedio B9**) (200 mg, 0,497 mmol) en dioxano (2,4 mL) a 2-yodobenzamida (123 mg, 0,497 mmol), $Pd(dba)_2$ (34,1 mg, 0,037 mmol), XantPhos (21,56 mg, 0,037 mmol) y DIPEA (0,174 mL, 0,993 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche y se concentró al vacío. El bruto se trituró mediante el uso de EtOAc (10 mL) y se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)benzamida (291 mg, 90 %) como un sólido gris.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,93 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 0,94 - 0,86 (m, 2H), -0,00 (s, 9H).

Etapa B: se disolvió 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-

etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)benzamide (291 mg, 0,558 mmol) en DCM (20 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó m-CPBA (241 mg, 1,394 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C, luego durante 16 horas a TA. La reacción se inactivó con sulfito de sodio acuoso y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO3 acuoso saturado (2 x 50 mL), se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 4 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzamida (50 mg, 11 %) como un sólido anaranjado pálido.

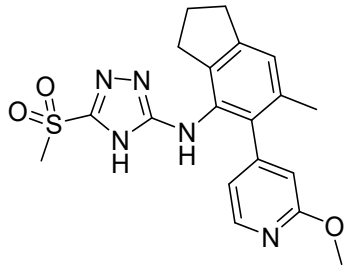
LCMS m/z 554,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

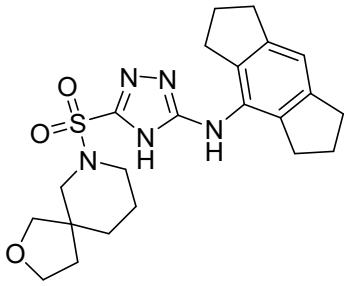
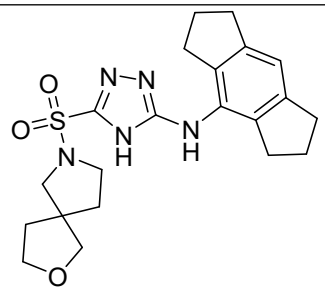
Etapa C: Se agregó HCl (4 M en dioxano, 3 mL, 12,00 mmol) a 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzamida (50 mg, 0,090 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC prep ácida (35-65 % de MeCN en agua) para proporcionar el compuesto del título (1,8 mg, 5 %) como un sólido blanco pálido.

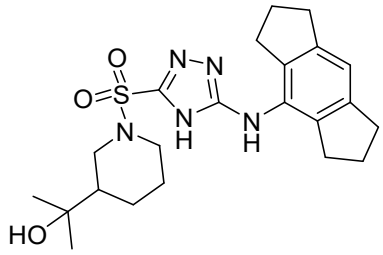
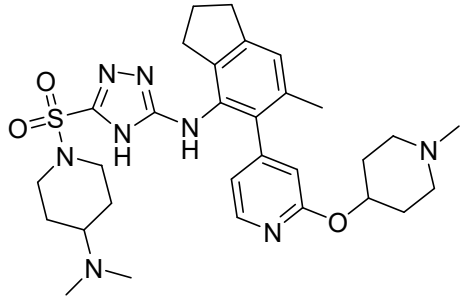
LCMS m/z 424,2 (M+H)+ (ES+); 422,1 (M-H)- (ES-).

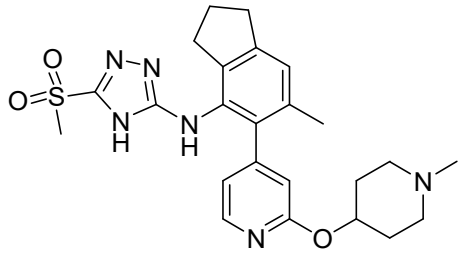
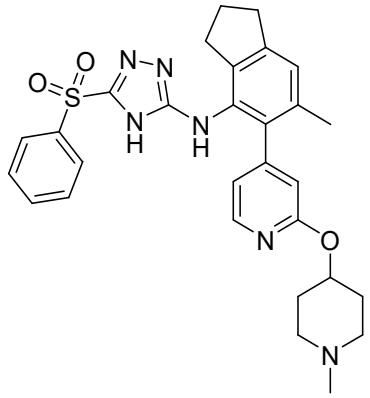
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,05, (br s, 2H), 8,78 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,79 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 1,91 (p, J = 7,3 Hz, 4H). 4H enmascarado por el pico de DMSO.

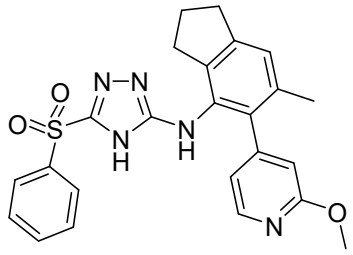
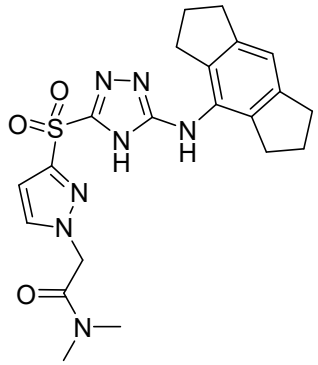
Los compuestos de los Ejemplos 312-372 se sintetizaron a través de métodos análogos a los descritos en la presente.

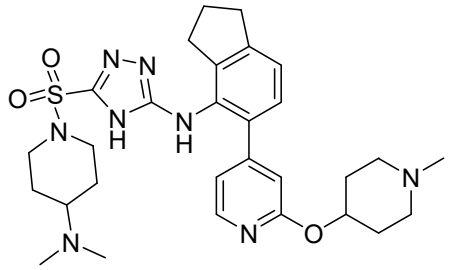
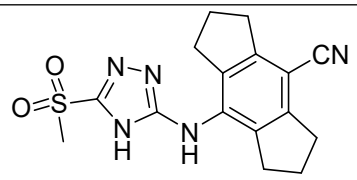
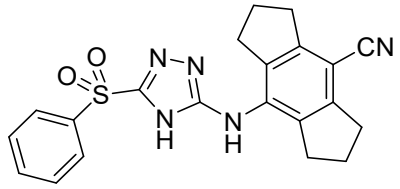
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
312	 *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,95 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,06-1,95 (m, 5H).	m/z 400,2 $(M+H)^+$ (ES+); 398,2 $(M-H)^-$ (ES-)

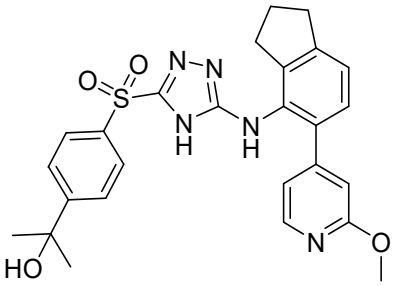
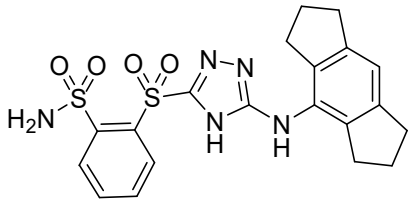
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
313	 5-(2-oxa-7-azaspiro[4.5]decan-7-ilsulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (metanol-d_4) δ 7,01 (s, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 3,15 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,07 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,78 - 1,52 (m, 5H). No se observaron dos protones intercambiables.	m/z 444,3 $(M+H)^+$ (ES+); 442,2 $(M-H)^-$ (ES-)
314	 5-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-ilsulfonil)-N-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,05 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,69 (t, J = 7,1 Hz, 2H).	m/z 430,4 $(M+H)^+$ (ES+)

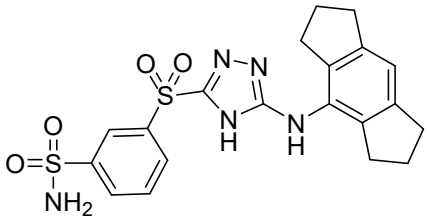
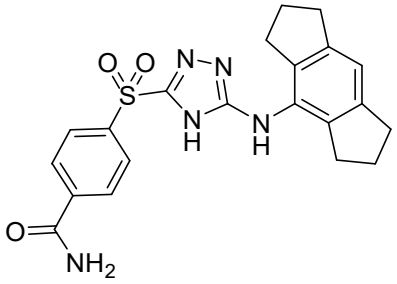
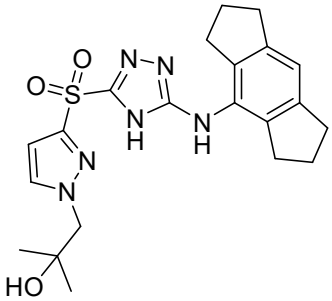
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
315	 2-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-3-il)propan-2-ol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,05 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,86 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 2,36 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,96 (p, J = 7,1 Hz, 4H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). 2H ocultado por el solvente.	m/z 446,2 $(M+H)^+$ (ES+); 444,2 $(M-H)^-$ (ES-)
316	 *N,N*-dimetil-1-((5-((6-metil-5-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,71 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,74-2,54 (m, 8H), 2,44 (s, 6H), 2,15-1,94 (m, 7H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,58-1,47 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 595,4 $(M+H)^+$ (ES+); 593,3 $(M-H)^-$ (ES-)

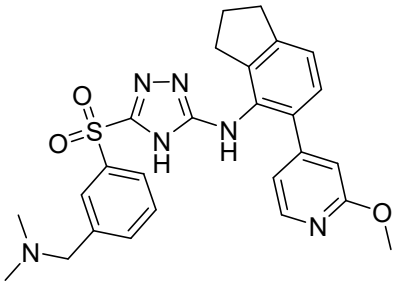
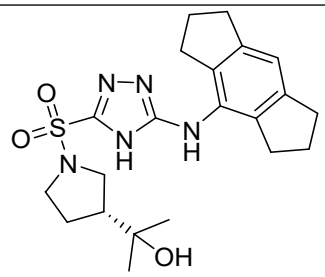
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
317	 *N*-(6-metil-5-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 5,04-4,97 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 7H), 1,76-1,67 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 483,4 $(M+H)^+$ (ES+); 481,2 $(M-H)^-$ (ES-)
318	 *N*-(6-metil-5-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), , 7,79 – 7,73 (m, 1H) 7,69-7,63 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,61 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,13-1,87 (m, 7H), 1,80-1,64 (m, 2H). 2 x CH_2 enmascarados por el pico de DMSO. No se observó un protón intercambiable.	m/z 545,3 $(M+H)^+$ (ES+); 543,2 $(M-H)^-$ (ES-)

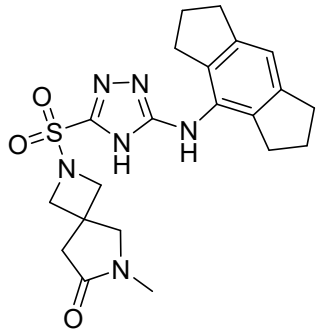
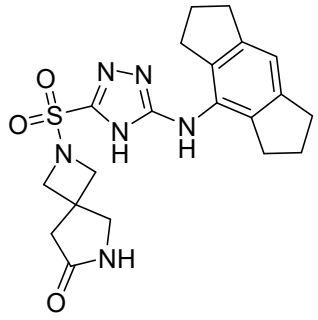
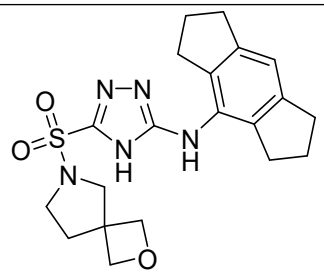
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
319	 *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,94 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,61 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,89 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,94 (p, J = 7,4 Hz, 2H).	m/z 462,3 $(M+H)^+$ (ES+); 460,2 $(M-H)^-$ (ES-)
320	 2-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1*H*-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,12 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,96 (p, J = 7,4 Hz, 4H).	m/z 456,2 $(M+H)^+$ (ES+); 454,1 $(M-H)^-$ (ES-)

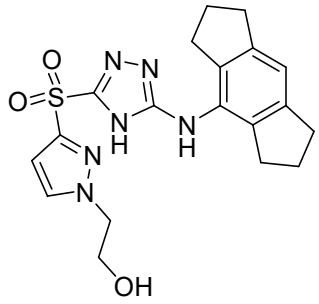
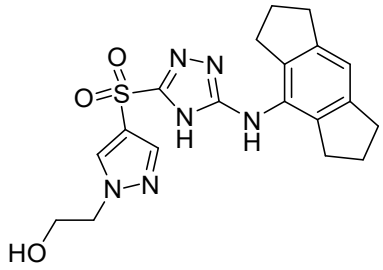
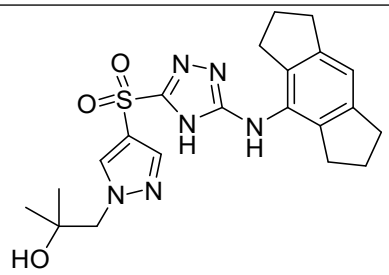
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
321	 *N,N*-dimetil-1-((5-((5-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)piperidin-4-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,15 (br s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,3, 1,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,23-5,13 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,87-2,67 (m, 10H), 2,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,32-1,71 (m, 8H), 1,69-1,58 (m, 2H). 6H enmascarado por el pico de agua.	m/z 581,4 $(M+H)^+$ (ES+); 579,4 $(M-H)^-$ (ES-)
322	 8-((5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-carbonitrilo	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,58 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H).	m/z 344,1 $(M+H)^+$ (ES+); 342,1 $(M-H)^-$ (ES-)
323	 8-((5-(fenilsulfonil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-carbonitrilo	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,65 (br s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 4H). 2 x CH_2 enmascarados por el pico de DMSO.	m/z 406,23 $(M+H)^+$ (ES+); 404,2 $(M-H)^-$ (ES-)

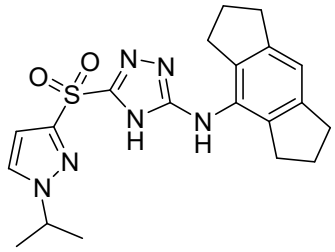
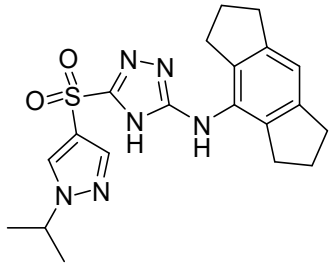
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
324	 2-(4-((5-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)fenil)propan-2-ol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,09 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,68 - 6,66 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H).	m/z 506,3 $(M+H)^+$ (ES+); 504,2 $(M-H)^-$ (ES-)
325	 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)bencenosulfonamida	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,82 (br s, 1H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,2, 6,6 Hz, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,22 (br s, 2H), 6,91 (s, 1H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,55 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,92 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 460,2 $(M+H)^+$ (ES+); 458,1 $(M-H)^-$ (ES-)

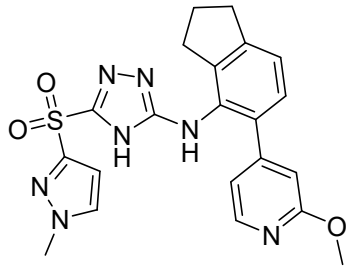
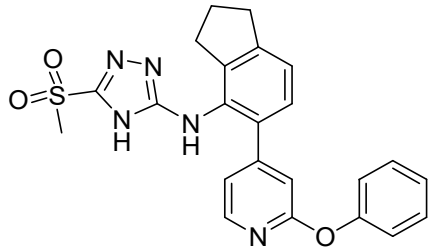
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
326	 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)bencenosulfonamida	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,34 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 2H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,80 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,92 (p, J = 7,4 Hz, 4H). 4H enmascarado por el pico de DMSO, no se observaron 3 protones intercambiables.	m/z 460,2 $(M+H)^+$ (ES+); 458,1 $(M-H)^-$ (ES-)
327	 4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzamida	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,01 - 7,97 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,91 (p, J = 7,5 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable y 2 x CH_2 protones enmascarados por el pico de DMSO.	m/z 424,2 $(M+H)^+$ (ES+); 422,1 $(M-H)^-$ (ES-)
328	 1-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,60 - 2,53 (m, 4H), 1,94 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,03 (s, 6H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 443,2 $(M+H)^+$ (ES+); 441,2 $(M-H)^-$ (ES-)

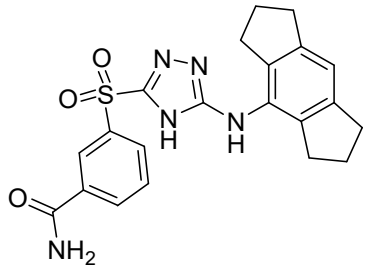
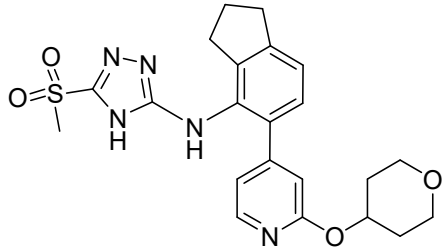
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
329	 5-((3-((dimetilamino)metil)-fenil)sulfonil)-*N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,10 (br s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,68 - 6,64 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 - 2,41 (m, 2H asumido, ocultado por el solvente)), 2,14 (s, 6H), 1,96 (p, J = 7,5 Hz, 2H).	m/z 505,3 $(M+H)^+$ (ES+); 503,2 $(M-H)^-$ (ES-)
330	 (*R*)-2-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)propan-2-ol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,10 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,01 (s, 6H).	m/z 432,4 $(M+H)^+$ (ES+); 430,3 $(M-H)^-$ (ES-)

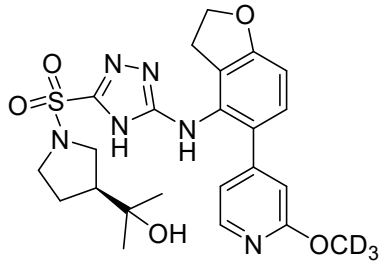
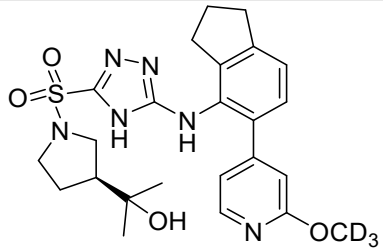
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
331	 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 1,99 (p, J = 7,5 Hz, 4H).	m/z 443,2 $(M+H)^+$ (ES+); 441,3 $(M-H)^-$ (ES-)
332	 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,26 (s, 2H), 1,99 (p, J = 7,4 Hz, 4H).	m/z 428,9 $(M+H)^+$ (ES+); 427,3 $(M-H)^-$ (ES-)
333	 5-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-ilsulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,02 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,36 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,09 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H). 1 x CH_2 enmascarado por el pico de agua.	m/z 416,3 $(M+H)^+$ (ES+)

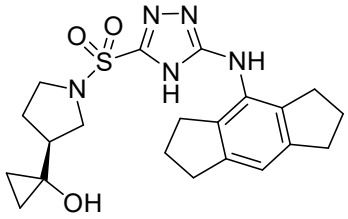
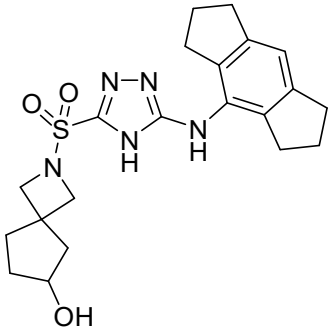
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
334	 2-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,25 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,95 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 415,2 $(M+H)^+$ (ES+)
335	 2-(4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,21 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,94 (p, J = 7,5 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 415,2 $(M+H)^+$ (ES+)
336	 1-(4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,56 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,94 (p, J = 7,5 Hz, 4H), 1,06 (s, 6H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 443,3 $(M+H)^+$ (ES+)

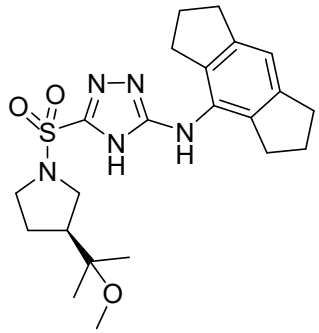
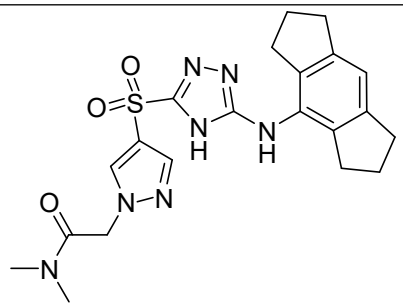
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
337	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,61 (sept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,55 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,93 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 413,2 $(M+H)^+$ (ES+)
338	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,59 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,56 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,94 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 413,3 $(M+H)^+$ (ES+)

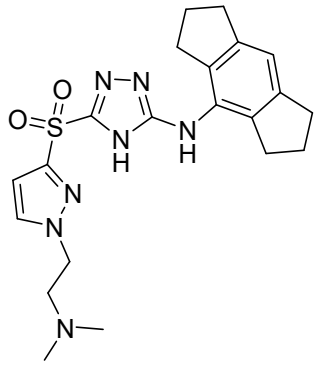
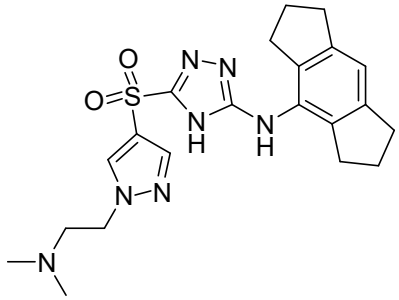
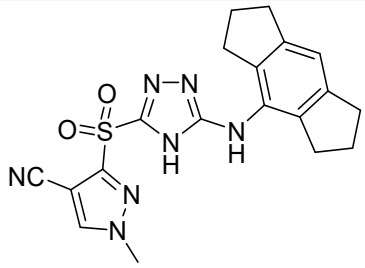
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
339	 *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,05 (br s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 8,05 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 - 6,67 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,99 (p, J = 7,4 Hz, 2H).	m/z 452,4 $(M+H)^+$ (ES+); 450,2 $(M-H)^-$ (ES-)
340	 5-(metilsulfonil)-*N*-(5-(2-fenoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,15 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 3H), 6,93-6,90 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,04 (p, J = 7,4 Hz, 2H).	m/z 448,3 $(M+H)^+$ (ES+); 446,2 $(M-H)^-$ (ES-)

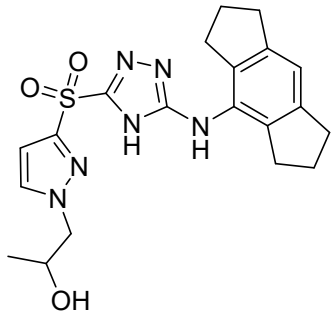
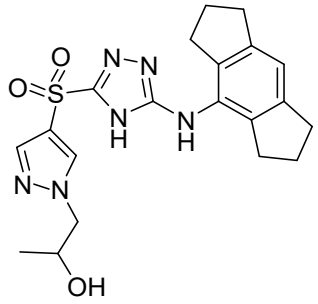
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
341	 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)benzamida	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,41 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,79 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,91 (p, J = 7,4 Hz, 4H). 4H enmascarado por el pico de DMSO, no se observó un protón intercambiable.	m/z 424,1 $(M+H)^+$ (ES+); 422,1 $(M-H)^-$ (ES-)
342	 5-(metilsulfonil)-*N*-(5-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,71 (app s, 1H), 5,18-5,10 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,06-1,93 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 456,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 454,2 $(M-H)^-$ (ES^-)

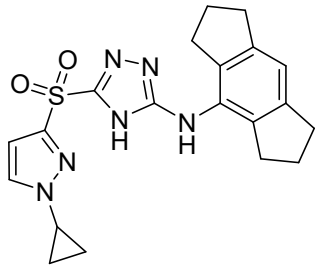
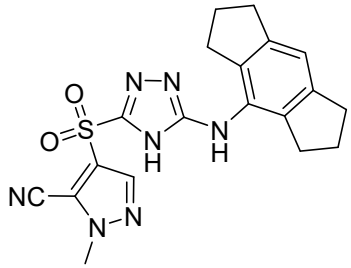
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
343	 (*S*)-2-(1-((5-((5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)propan-2-ol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,09 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 5,3, 1,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72 - 6,67 (m, 1H), 4,58 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,14 - 3,06 (m, 2H), 3,01 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,01 (d, J = 2,9 Hz, 6H). Dos protones ocultados por el solvente.	m/z 504,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 502,2 $(M-H)^-$ (ES^-)
344	 (*S*)-2-(1-((5-((5-(2-(metoxi-d_3)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)propan-2-ol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,00 (br s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,73 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,15 - 3,04 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,12 - 1,94 (m, 3H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 2,3 Hz, 6H). Dos protones ocultados por el solvente.	m/z 502,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 500,2 $(M-H)^-$ (ES^-)

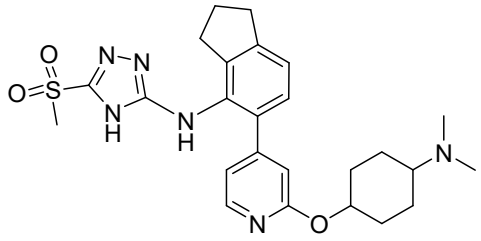
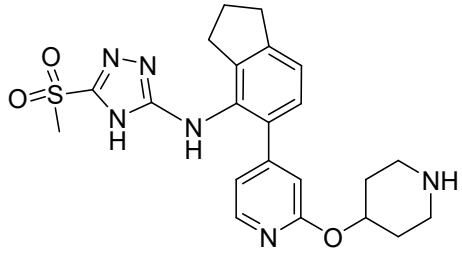
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
345	 (S)-1-(1-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)pirrolidin-3-il)ciclopropanol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,10 (app t, J = 9,7 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,03 - 1,92 (m, 5H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 0,56 - 0,48 (m, 2H), 0,35 - 0,29 (m, 2H).	m/z 430,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 428,2 $(M-H)^-$ (ES^-)
346	 2-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-2-azaspiro[3.4]octan-6-ol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,25 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,05 - 4,01 (m, 1H), 3,86 (app d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 3H), 2,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 1H).	m/z 430,1 $(M+H)^+$ (ES^+); 428,2 $(M-H)^-$ (ES^-)

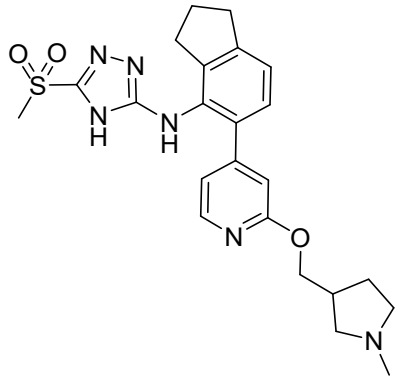
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
347	 (*S*)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(2-metoxipropan-2-il)pirrolidin-1-il)sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 3,08 (app d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,63 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,00 (d, J = 12,2 Hz, 6H). Un protón ocultado por el solvente.	m/z 446,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 444,3 $(M-H)^-$ (ES^-)
348	 2-(4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1*H*-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,59 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,96 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 456,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 454,2 $(M-H)^-$ (ES^-)

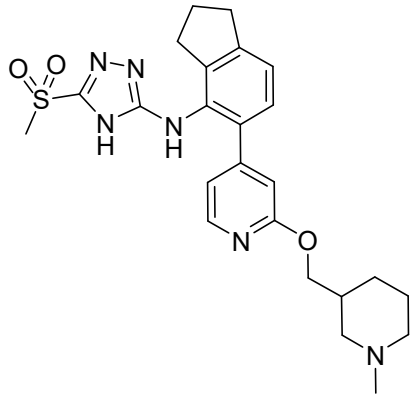
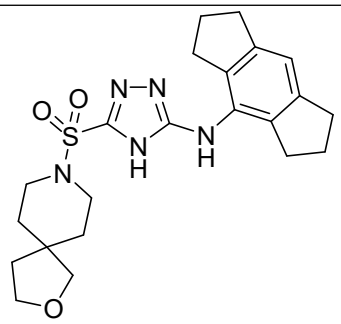
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
349	 5-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,15 (br s, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,48 (s, 6H), 1,95 (p, J = 7,4 Hz, 4H).	m/z 442,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 440,3 $(M-H)^-$ (ES^-)
350	 5-((1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,26 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,15 (s, 6H), 1,95 (p, J = 7,4 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 442,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 440,3 $(M-H)^-$ (ES^-)
351	 3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,47 (br s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,59 - 2,52 (m, 4H), 1,93 (p, J = 7,4 Hz, 4H).	m/z 410,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 408,2 $(M-H)^-$ (ES^-)

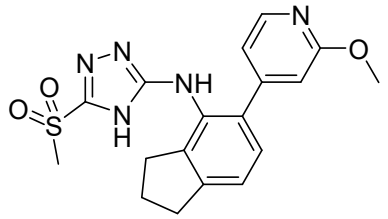
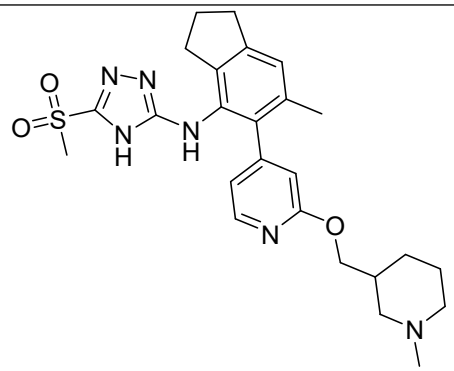
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
352	 1-(3-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 1H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,59 - 2,52 (m, 4H), 1,94 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,03 (d, J = 6,2 Hz, 3H). No se observaron dos protones intercambiables.	m/z 429,2 $(M+H)^+$ (ES^+)
353	 1-(4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 2H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,63 - 2,56 (m, 4H), 1,87 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3H). No se observaron dos protones intercambiables.	m/z 429,3 $(M+H)^+$ (ES^+)

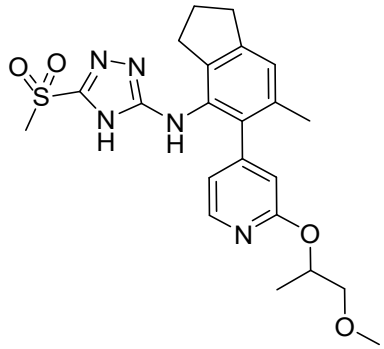
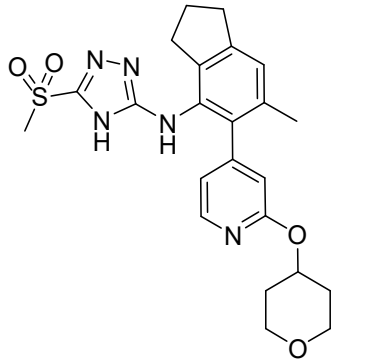
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
354	 5-((1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,55 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,94 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,12 - 0,99 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 411,2 $(M+H)^+$ (ES^+)
355	 4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,18 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,58 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,95 (p, J = 7,4 Hz, 4H).	m/z 410,2 $(M+H)^+$ (ES^+); 432,2 $(M+Na)^+$ (ES^+); 408,2 $(M-H)^-$ (ES^-)

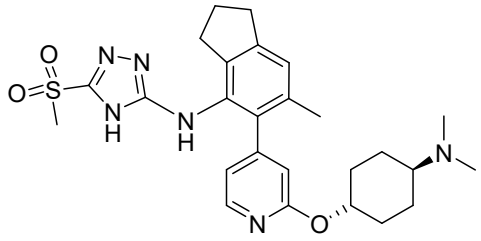
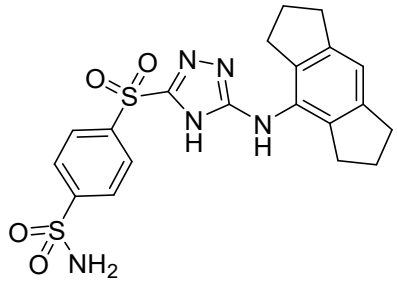
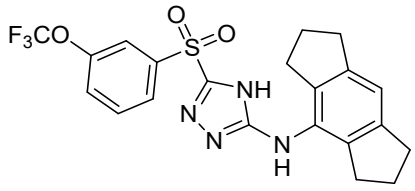
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
356	 *N*-(5-(2-((4-(dimetilamino)ciclohexil)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (app br s, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,19-2,11 (m, 2H), 2,03 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,57-1,36 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 497,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 495,3 $(M-H)^-$ (ES^-)
357	 5-(metilsulfonil)-*N*-(5-(2-(piperidin-4-iloxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,31 (app s, 1H), 8,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,74 (br s, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 3,19-3,03 (m, 5H), 2,99-2,88 (m, 4H), 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,09-1,97 (m, 4H), 1,78-1,66 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 455,3 $(M+H)^+$ (ES^+); 453,3 $(M-H)^-$ (ES^-)

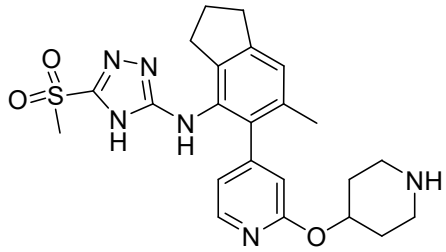
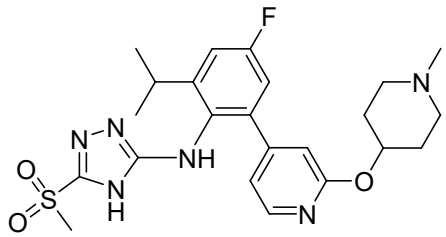
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
358	 *N*-(5-(2-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 6,73 (br s, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,10 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 3H), 1,73 - 1,62 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 483,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 481,2 $(M-H)^-$ (ES^-)

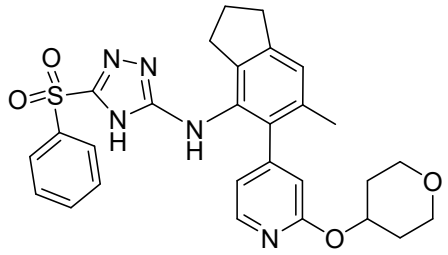
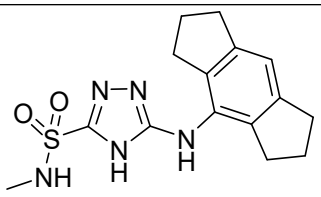
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
359	 *N*-(5-(2-((1-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,73 (br s, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,02 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,20 - 2,00 (m, 4H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 1H), 1,19 - 1,02 (m, 1H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 483,4 $(M+H)^+$ (ES^+); 481,2 $(M-H)^-$ (ES^-)
360	 5-((2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)sulfonil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,72 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 1,64 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,56 (t, J = 5,7 Hz, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 444,3 $(M+H)^+$ (ES^+)

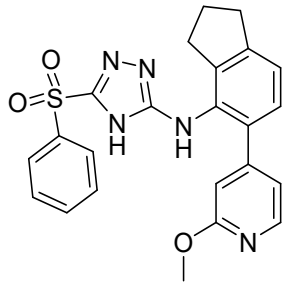
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
361	 *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,73 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,04 (p, J = 7,5 Hz, 2H).	m/z 386,1 $(M+H)^+$ (ES^+); 384,0 $(M-H)^-$ (ES^-)
362	 *N*-(6-metil-5-(2-((1-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,93 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,70 - 2,58 (m, 5H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 5H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 1H), 1,28 - 1,13 (m, 2H). 1 x CH_3 enmascarado por el pico de DMSO, no se observó un protón intercambiable.	m/z 497,3 $(M+H)^+$ (ES^+)

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
363	 *N*-(5-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-piridin-4-il)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,37 - 5,21 (m, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 2H), 2,07 – 1,92 (m, 5H), 1,23 (t, J = 5,7 Hz, 3H).	m/z 458,2 $(M+H)^+$ (ES^+)
364	 *N*-(6-metil-5-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,22 - 5,09 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,10 - 1,92 (m, 7H), 1,71 - 1,52 (m, 2H).	m/z 470,3 $(M+H)^+$ (ES^+)

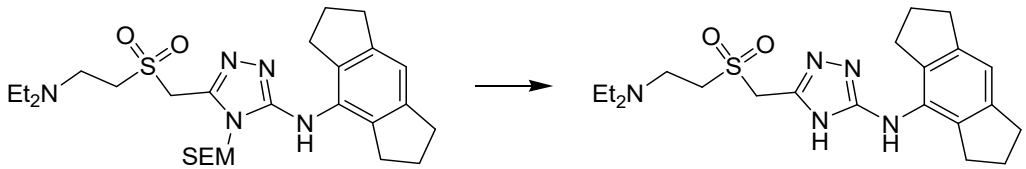
Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
365	 N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)oxi)piridin-4-il)-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 – 2,68 (m, 1H), 2,66 – 2,58 (m, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 2,06 – 1,81 (m, 7H), 1,53 – 1,32 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 511,3 $(M+H)^+$ (ES^+)
366	 4-((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)bencenosulfonamida	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,84 (br s, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 2H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,64 (br s, 2H), 6,92 (s, 1H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,92 (p, J = 7,4 Hz, 4H). 2 x CH_2 enmascarado por el pico de DMSO, no se observó un protón intercambiable.	m/z 460,2 (M+H)+ (ES+); 458,1 (M-H)- (ES-)
367	 *N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-5-((3-(trifluorometoxi)fenil)-sulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,88 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,04-1,97 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 465,1 $(M+H)^+$ (ES^+)

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
368	 *N*-(6-metil-5-(2-(piperidin-4-iloxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (dd, *J* = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,59 – 6,52 (m, 1H), 5,18 – 5,11 (m, 1H), 3,21 – 3,12 (m, 5H), 3,01 – 2,90 (m, 4H), 2,68 – 2,61 (m, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 7H), 1,80 – 1,67 (m, 2H). No se observaron dos protones intercambiables.	m/z 469,3 $(M+H)^+$ (ES^+)
369	 *N*-(4-fluoro-2-isopropil-6-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 489,0 $(M+H)^+$ (ES^+)

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
370	 *N*-(6-metil-5-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(fenilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 – 7,79 (m, 2H), 7,79 – 7,71 (m, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,60 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,51 – 6,43 (m, 1H), 5,14 – 5,06 (m, 1H), 3,85 (dt, J = 11,5, 4,2 Hz, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,50 - 2,45 (m, 2H, opacada por DMSO), 2,00 (s, 3H), 1,98 – 1,89 (m, 4H), 1,64 – 1,51 (m, 2H). No se observó un protón intercambiable.	m/z 532,37 $(M+H)^+$ (ES^+)
371	 5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-*N*-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-sulfonamida	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,94 - 7,45 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,57 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,97 (p, J = 7,4 Hz, 4H).	m/z 334,1 $(M+H)^+$ (ES^+)

Ejemplo	Estructura	Espectro de ^{1}H NMR	LCMS
372	 *N*-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)-5-(fenilsulfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,77 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 2H).	m/z 448,1 $(M+H)^+$ (ES^+)

Ejemplo 373: 5-(((2-(dietilamino)etil)sulfonil)metil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina



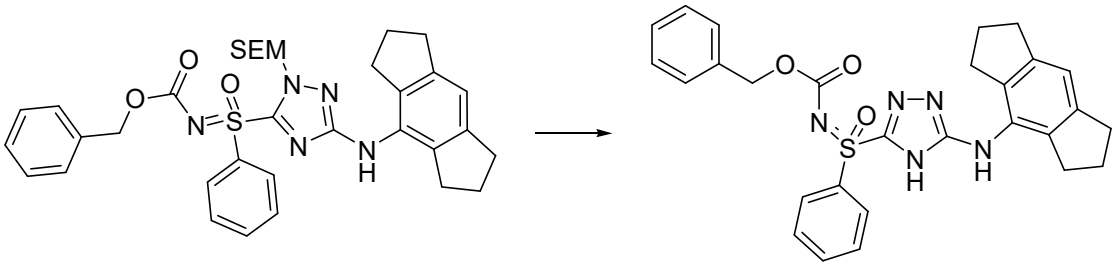
A una solución de 5-(((2-(dietilamino)etil)sulfonil)metil)-*N*-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (**Intermedio B57**) (0,08 g, 146,03 µmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se le agregó TFA (1 mL). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18, 150 mm*25 mm*10 µm; fase móvil: [A: agua (TFA al 0,1 % v/v); B: MeCN]; B %: 15 %-45 %, 10 minutos) para proporcionar el compuesto del título (34,98 mg, 44,05 % de rendimiento, 97,75 % de pureza en HPLC, sal de TFA) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 4H), 2,87 (t, 4H), 2,74 (t, 4H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,24 (t, 6H). No se observó un protón intercambiable. No se observó un protón de TFA.

LCMS: m/z 418,2 $(M+1)^+$ (ES^+).

Ejemplo 374: ((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-

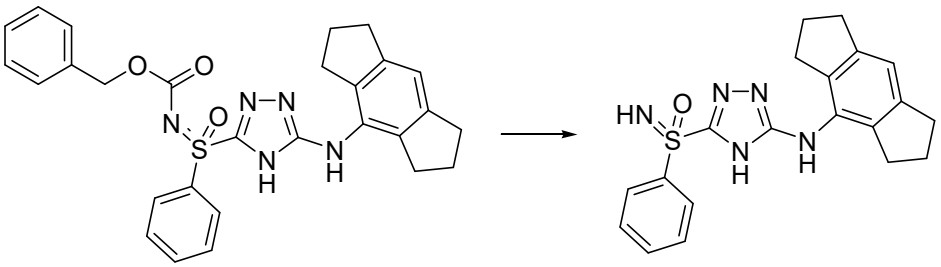
il)(oxo)(fenil)- λ6-sulfaniliden)carbamato de bencilo



Una mezcla de ((3-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)(oxo)(fenil)- λ6-sulfaneiliden)carbamato de bencilo (**Intermedio A17**) (90 mg, 0,140 mmol) y TFA (0,5 mL) en DCM (4 mL) se agitó a TA durante 1 hora y luego se evaporó. El residuo se dividió entre DCM (30 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL), la capa orgánica se lavó con agua (10 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 24 g, 0-3 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 38 %) como un sólido.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,23 - 8,17 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 5,13 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,75-2,53 (m, 4H), 2,03 - 1,89 (m, 4H). No se observó un protón intercambiable.

<u>Ejemplo 375</u>: (5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)(imino)(fenil)-λ6-sulfanona



Una solución de ((5-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)(oxo)(fenil)- λ6-sulfaniliden)carbamato de bencilo (**Ejemplo 374**) (25 mg, 0,049 mmol) en TFA (3 mL) se calentó hasta 60 °C durante 2 horas. La mezcla se evaporó y se purificó mediante HPLC prep ácida (MeOH al 50-80 % en agua) para proporcionar el título (7 mg, 37 %) como un sólido blanco.

LCMS m/z 380,2 $(M+H)^+$ (ES^+), 378,2 $(M-H)^-$ (ES^-).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,91 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,1Hz, 2H), 7,69 - 7,57 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,92 (p, J = 7,4 Hz, 4H). 4H bajo pico

de DMSO.

Ejemplos – estudios biológicos

$NLRP_3$ y piroptosis

Se ha establecido que la activación de $NLRP_3$ conduce a la piroptosis celular y esto cumple una función importante en la manifestación de la enfermedad clínica (Yan-gang Liu et ál., Cell Death & Disease, 2017, 8(2), e2579; Alexander Wree et ál., Hepatology, 2014, 59(3), 898-910; Alex Baldwin et ál., Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 59(5), 1691-1710; Ema Ozaki et ál., Journal of Inflammation Research, 2015, 8, 15-27; Zhen Xie & Gang Zhao, Neuroimmunology Neuroinflammation, 2014, 1(2), 60-65; Mattia Cocco et ál., Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57(24), 10366-10382; T. Satoh et ál., Cell Death & Disease, 2013, 4, e644). Por consiguiente, se espera que los inhibidores de $NLRP_3$ impidan la piroptosis, así como la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1β) de la célula.

Células THP-1: Cultivo y preparación

Se cultivaron células THP-1 (n.º ATCC TIB-202) en RPMI con L-glutamina (n.º Gibco 11835) complementado con piruvato sódico 1 mM (n.º Sigma S8636) y penicilina (100 unidades/ml) / estreptomicina (0,1 mg/ml) (n.º Sigma P4333) en suero bovino fetal (FBS) al 10 % (n.º Sigma F0804). De forma rutinaria, se produjo el pasaje de células y se cultivaron hasta su confluencia (~10^6 células/ml). El día del experimento, se cosecharon células THP-1 y se resuspendieron en medio RPMI (con FBS). Luego se realizó el conteo de las células y se comprobó su viabilidad (>90 %) con azul de tripano (n.º Sigma T8154). Se realizaron diluciones adecuadas para obtener una concentración de 625 000 células/ml. Se agregó LPS (n.º Sigma L4524) a esta solución celular diluida para proporcionar una concentración de ensayo final (FAC) de 1 µg/ml. La preparación final se dividió en alícuotas de 40 µl en cada pocillo de una placa de 96 pocillos. La placa preparada de esa forma se utilizó para el análisis del compuesto.

Ensayo de piroptosis de células THP-1

Se llevó a cabo el siguiente método etapa a etapa de ensayo para analizar el compuesto.

1. Cultivar células THP-1 (25 000 células/pocillo) que contienen 1,0 µg/ml de LPS en 40 µl de medio RPMI (sin FBS) en placas de cultivo de 96 pocillos de fondo transparente y paredes negras, revestidas con poli-D-lisina (n.º VWR 734-0317)

2. Agregar 5 µl de compuesto (dilución cuádruple de 8 puntos o dilución semilogarítmica de

8 puntos con una dosis máxima 10 µM, a menos que se exprese lo contrario) o vehículo (DMSO 0,1 % FAC) en los pocillos adecuados

3. Incubar durante 3 horas a 37 °C y CO_2 al 5 %

4. Agregar 5 µl de nigericina (n.º Sigma N7143) (FAC 5 µM) a todos los pocillos

5. Incubar durante 1 hora a 37 °C en CO_2 al 5 %

6. Al final del plazo de incubación, centrifugar las placas a 300xg durante 3 minutos y retirar el sobrenadante

7. Luego, agregar 50 µl de resazurina (n.º Sigma R7017) (FAC, resazurina 100 µM en medio RPMI sin FBS) e incubar las placas durante 1-2 horas más a 37 °C y CO_2 al 5 %

8. Se leyeron las placas en un lector Envision a Ex 560 nm y Em 590 nm

9. Los datos de IC_{50} se ajustan a una ecuación de regresión no lineal (inhibidor log c. curva de 4 parámetros de respuesta variable)

Mapa de placas de 96 pocillos

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Alto	Comp1	Comp2	Comp3	Comp4	Comp5	Comp6	Comp7	Comp8	Comp9	Comp10	Bajo
B	Alto	Comp1	Comp2	Comp3	Comp4	Comp5	Comp6	Comp7	Comp8	Comp9	Comp10	Bajo
C	Alto	Comp1	Comp2	Comp3	Comp4	Comp5	Comp6	Comp7	Comp8	Comp9	Comp10	Bajo
D	Alto	Comp1	Comp2	Comp3	Comp4	Comp5	Comp6	Comp7	Comp8	Comp9	Comp10	Bajo
E	Alto	Comp1	Comp2	Comp3	Comp4	Comp5	Comp6	Comp7	Comp8	Comp9	Comp10	Bajo
F	Alto	Comp1	Comp2	Comp3	Comp4	Comp5	Comp6	Comp7	Comp8	Comp9	Comp10	Bajo
G	Alto	Comp1	Comp2	Comp3	Comp4	Comp5	Comp6	Comp7	Comp8	Comp9	Comp10	Bajo
H	Alto	Comp1	Comp2	Comp3	Comp4	Comp5	Comp6	Comp7	Comp8	Comp9	Comp10	Bajo
		Alto	MCC950 (10 uM)									
		Bajo	Control sin fármaco									

Los resultados del ensayo de piroptosis llevado a cabo se resumen en la Tabla 1 que se encuentra más adelante como IC_{50} de THP.

Ensayo de liberación de IL1β de sangre entera humana

Para una administración sistémica, la capacidad de inhibir NLRP3 cuando los compuestos están presentes dentro del torrente sanguíneo es de gran importancia. Por esta razón, se investigó la actividad de inhibición de NLRP3 de una cantidad de compuestos en la sangre entera humana de acuerdo con el siguiente protocolo.

Se obtuvo sangre entera humana en tubos de sodio-heparina o litio-heparina de donantes saludables a partir de un panel de donantes voluntarios.

1. Colocar 80 µl de la sangre entera con 1 µg/ml de LPS en placas de cultivo celular con fondo transparente de 96 pocillos (nº Corning 3585)

2. Agregar 10 µl de compuesto (dilución semilogarítmica de 8 puntos con una dosis máxima de 10 µM, a menos que se exprese lo contrario) o vehículo (DMSO 0,1 % FAC) en los pocillos adecuados

3. Incubar durante 3 horas a 37 °C, CO_2 al 5 %

4. Agregar 10 µl de nigericina (n.º Sigma N7143) (FAC 10 µM) a todos los pocillos

5. Incubar durante 1 hora a 37 ºC y CO_2 al 5 %.

6. Al final del período de incubación, centrifugar las placas a 300 x g durante 5 minutos para sedimentar las células y retirar 20µl de sobrenadante y agregarlos a las placas con fondo en v de 96 pocillos para el análisis de IL-1β (observación: estas placas que contienen los sobrenadantes pueden almacenarse a -80°C para analizarse en un momento posterior).

7. La IL-1β se midió de acuerdo con el protocolo del fabricante (Perkin Elmer-AlphaLisa IL-1 Kit AL220F-5000)

8. Los datos de IC_{50} se ajustan a una ecuación de regresión no lineal (inhibidor log c. curva de 4 parámetros de respuesta variable)

Los resultados del ensayo de sangre entera humana se resumen en la Tabla 1 que se encuentra más adelante como IC_{50} de HWB.

Ejemplo n.º	IC_{50} de THP	IC_{50} de HWB
2	++	+
5	+++++	++
8	++++	ND
12	++++	++
14	+++	ND
16	+++	ND
18	+++++	++
21	++	ND
22	+++	++
24	+++++	++++
25	++	ND
26	++	ND
28	++	ND
30	++	ND
32	+++	ND
34	++++	+++
36	+++	++
39	++	ND
40	++++	ND
41	++	ND
42	++	ND
43	++++	ND
44	+++++	+++
45	+++	+++
46	++++	+++
47	+++	ND
48	+++++	+++++
49	+++++	++++
50	+++	ND
51	+++	ND
52	+++	ND
53	+++	ND

Ejemplo n.º	IC_{50} de THP	IC_{50} de HWB
54	++++	++
55	+++	ND
56	+++	ND
57	++	ND
58	+++	ND
59	+++++	++++
60	++++	+++
61	++	ND
62	++	ND
63	++++	ND
64	+++	ND
65	++	ND
66	++	ND
67	++	ND
68	+++	ND
69	++++	++++
70	+++	ND
71	++	ND
72	++	ND
73	++	ND
74	+++	ND
75	+++	++
76	+++++	+++
77	++++	+++
78	++	ND
79	+++++	+++
80	++++	+++
81	+++++	++++
82	++	ND
83	++	ND
84	+++	ND
85	++	ND

Ejemplo n.º	IC_{50} de THP	IC_{50} de HWB
86	+++	ND
87	+++	++++
88	+++	ND
89	++++	+++
90	++	ND
91	+++	+++
92	++	ND
93	+++	+++
94	++++	++++
95	++++	+++
96	+++	ND
97	+++	ND
98	+++	ND
99	++	ND
100	+++	ND
101	+++	ND
102	++	ND
103	+++	ND
104	+++++	+++
105	+++	ND
106	++	ND
107	++	ND
108	+++++	+++
109	+++++	++++
110	+++++	++
111	++	ND
112	+++	ND
113	+++	ND
114	+++	ND
115	+++	ND
116	+++	ND
117	++++	+++

Ejemplo n.º	IC_{50} de THP	IC_{50} de HWB
118	+++++	+++++
119	+++++	+++++
120	+++	+++
121	++	ND
122	+++	++
123	+++	ND
124	++++	+++
125	+++++	+++
126	++++	+++
127	+++	ND
128	++++	++
129	+++	ND
130	++++	+++
131	+++	ND
132	+++++	++
133	+++++	++
134	+++	ND
135	+++	ND
136	+++++	+++
137	+++++	+++++
138	+++	+++
139	++++	++
140	+++	ND
141	+++	++
142	+++	ND
143	+++++	+++++
144	+++++	+++++
145	++++	+++
146	+++	++
147	+++++	+++++
148	+++++	+++++
149	++++	+++

Ejemplo n.º	IC_{50} de THP	IC_{50} de HWB
150	+++	+++
151	+++	+++
152	+++	+++
153	+++++	+++
155	++	ND
156	++++	+++
157	++	ND
158	+++	ND
159	+++	ND
160	+++	ND
161	+++	ND
167	+++	ND
168	+++	ND
169	++	ND
170	++++	ND
171	+++	ND
172	++++	ND
173	++++	ND
174	+++	ND
175	+++	ND
176	++++	++
177	+++	ND
178	+++	ND
179	++++	++
180	+++	ND
181	+++	ND
182	+++	ND
183	+++	ND
184	+++	ND
185	+++++	ND
186	+++++	ND
187	++++	ND

Ejemplo n.º	IC_{50} de THP	IC_{50} de HWB
188	+++	ND
189	++	ND
190	+++	ND
191	++	ND
192	++++	+++
193	+++	ND
194	++	ND
195	+++++	+++++
196	+++++	+++++
197	+++++	+++++
198	++	ND
199	+++++	+++
200	+++++	+++
201	+++++	+++++
202	+++++	++++
203	+++++	+++
204	+++++	++++
205	++	ND
206	++	ND
207	+++	ND
208	++	ND
209	++	ND
210	+++++	+++
211	+++++	+++
212	+++++	+++++
213	+++++	ND
214	+++++	+++++
215	+++++	+++++
216	+++++	++++
217	+++	++
218	+++++	+++++
219	+++++	++++

Ejemplo n.º	IC_{50} de THP	IC_{50} de HWB
220	++++	+++
221	+++++	+++
222	+++++	++++
223	+++	ND
224	+++++	++++
225	+++++	++++
226	+++++	++++
227	+++++	+++++
228	+++++	++++
229	++	ND
230	+++	ND
231	+++++	++++
232	++++	ND
233	+++++	+++
234	+++	ND
235	++	ND
236	++	ND
237	+++	ND
238	++	ND
239	++++	+++
240	+++++	+++++
241	+++++	++++
242	+++++	+++++
243	+++	ND
244	+++	ND
245	+++++	+++
246	++++	+++
247	+++++	+++++
248	+++++	++++
249	+++++	+++
250	+++++	+++
251	+++++	+++

Ejemplo n.º	IC_{50} de THP	IC_{50} de HWB
252	++++	+++
253	+++	ND
254	+++++	+++
255	++++	ND
256	+++++	ND
257	+++++	+++++
258	+++++	++++
259	+++++	++++
260	+++++	+++
261	+++++	++++
262	+++	ND
263	+++	ND
264	+++++	+++++
265	+++	ND
266	+++	ND
267	++	ND
268	+++++	++++
269	++	ND
270	+++++	+++++
271	+++++	++++
272	++	ND
273	++	ND
274	+++++	+++++
275	+++	++++
276	+++++	+++++
277	+++++	++++
278	+++++	+++++
279	+++++	+++++
280	+++	ND
281	++	ND
282	+++	ND
283	+++	ND

Ejemplo n.º	IC_{50} de THP	IC_{50} de HWB
284	++	ND
285	+++	ND
286	+++	++
287	++	ND
288	+++++	++++
289	++++	+++
290	+++	+++
291	+++++	+++++
292	+++	+++
293	+++++	++
294	+++++	+++
295	+++++	++++
296	+++++	ND
297	++	ND
298	++	ND
299	+++++	+++++
300	+++++	+++
301	+++++	+++
302	+++	ND
303	++++	+++
304	+++++	++++
305	+++	+++
306	++++	++++
307	++++	++
308	+++++	+++
309	+++	ND
310	+++	ND
311	+++	ND
312	+++	ND
313	+++	ND
314	+++	ND
315	+++	ND

Ejemplo n.º	IC_{50} de THP	IC_{50} de HWB
316	+++	ND
317	++++	+++
318	+++++	+++
319	+++++	++
320	+++++	+++
321	+++	ND
322	+++	ND
323	+++	ND
324	+++++	ND
325	+++++	++
326	+++	ND
327	+++	ND
328	+++++	++
329	+++++	+++
330	++++	++
331	+++	+++
332	++	ND
333	+++	ND
334	++++	ND
335	+++	ND
336	+++	ND
337	+++++	ND
338	+++	ND
339	++++	+++
340	+++	ND
341	+++++	++
342	+++	ND
343	+++++	++++
344	+++++	+++
345	++++	++
346	++++	+++
347	++++	++

Ejemplo n.º	**IC_{50} de THP**	**IC_{50} de HWB**
348	+++	ND
349	+++++	+++
350	++++	ND
351	+++	ND
352	+++++	++
353	+++	ND
354	+++++	ND
355	+++	ND
356	+++	ND
357	++	ND
358	++	ND
359	+++	ND
360	+++++	+++
361	++	ND
362	+++	ND
363	+++	ND
364	+++	ND
365	+++	ND
366	+++++	++
367	+++	ND
368	+++	ND
369	+++	ND
370	+++++	+++
371	+++	ND
372	+++	ND
373	++	ND

Tabla 1: Actividad de inhibición de NLRP3 (≤0,5μM = '+++++', ≤1 μM = '++++', ≤5 μM = '+++', ≤10 μM = '++', ≤30 μM = '+', no determinado = 'ND'). El Ejemplo 2 se evaluó en función de una dosis máxima de 30 μM para el ensayo de HWB y THP.

Protocolo PK

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos en ratas Sprague Dawley macho (Vital River Laboratory Animal Technology Co Ltd, Beijing, China, 6-9 semanas de vida). Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Los animales tuvieron libre acceso a comida y agua excepto los animales se dosificaron oralmente que se les suspendió la comida durante la noche anterior al estudio.

Para la administración intravenosa, los compuestos se formularon como una solución (en DMSO:agua [10:90] o DMSO:PBS [10:90]) en un volumen de dosificación de 2 mL/kg y se les administró a través de la vena de la cola. Para la administración oral, los compuestos se formularon como una solución (en metilcelulosa al 0,5 % en agua) en un volumen de dosificación de 6 mL/kg y se les administró por vía oral.

Se extrajeron muestras de sangre en serie (alrededor de 200 μL) de cada animal en cada uno de los 8 puntos temporales luego de la dosis (0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 h). Las muestras se mantuvieron en hielo durante no más de 30 minutos antes de la centrifugación (5696 rpm (3000 g) durante 15 minutos) para la generación de plasma. El plasma se congeló en hielo seco antes del bioanálisis. Se generaron los parámetros de PK a partir de datos de LC-MS/MS mediante el uso del software Phoenix WinNonlin 6.3.

Ejemplo N.º	**Dosis (mg/kg)**	**AUC (ng · hr/mL)**	**$T_{½}$ (hr)**	**V_{dss} (L/kg)**	**Cl (mL/min/kg)**
22	1	363,9	0,4	1,09	45,8
24	1	172,8	0,8	5,26	96,5
40	1	1459,1	0,9	0,54	11,4
43	1	601,6	0,7	0,66	28,0
45	1	544,8	1,2	1,59	30,6
48	1	196,1	0,8	3,69	85,0
49	1	168,4	2,1	8,08	98,9
54	1	272,8	1,3	2,7	61,1

Ejemplo N.º	Dosis (mg/kg)	AUC (ng · hr/mL)	$T_{½}$ (hr)	V_{dss} (L/kg)	Cl (mL/min/kg)
60	1	277,9	1,0	3,24	60,0
69	1,05	267	0,71	1,29	65,5
75	1	1001,0	0,5	0,56	16,7
76	1	210,0	0,9	2,48	79,4
79	1,18	277	2,57	5,03	60
81	1	278,3	1,5	4,61	59,9
94	1	353,8	1,3	3,21	47,1
118	1	307,4	1,4	4,01	54,2
119	1	162,4	2,6	10,09	106,0
130	1	508,9	7,8	10,63	32,8
153	0,993	198	0,36	2,66	84,1
156	1,19	193	0,4	2,95	103
159	0,93	2250	0,93	0,38	6,9
176	0,93	814	0,473	0,41	19,1
212	0,985	216	0,19	0,88	76,1
213	1,01	186	0,73	4,21	90,6
214	0,85	182	0,25	1,02	78,1
215	0,42	58	0,52	2,86	121
216	0,971	224	2,18	6,41	72,3
226	1,2	216	0,78	1,48	77,2
231	1,02	459	0,326	0,494	36,3
235	1,01	430	2,16	0,935	38,7
236	0,937	3159	0,891	0,149	5,28
245	1,17	393	0,74	1,63	49,6
247	1,1	253	2,72	12,7	72,5
250	1,3	392	0,26	0,6	55,2
252	1,11	362	0,426	0,82	51,1
259	0,92	169	2,23	9,57	90,1
264	0,994	280	1,89	5,78	59,6
268	1,06	175	2,52	12,1	95,3
270	1,09	236	2,53	9,16	71
271	1,11	221	3,53	14,9	75

Ejemplo N.º	**Dosis (mg/kg)**	**AUC (ng · hr/mL)**	**$T_{½}$ (hr)**	**V_{dss} (L/kg)**	**Cl (mL/min/kg)**
274	1,04	271	1,64	6,2	61,6
276	1,06	239	1,94	7,51	69,7
278	1,11	278	1,8	5,9	60
296	1,01	315	0,59	1,7	52,9
299	1,21	195	1,33	5,21	103
300	1,02	235	2,65	10,6	70,8
302	1,08	153	1,34	4,03	109
303	0,97	200	2,45	11,5	80,7
310	1	221	0,458	1,45	75,4
328	1,05	1239	0,653	0,518	13,5
337	1,11	981	0,595	0,54	17

Tabla 2: Datos PK (administración intravenosa)

Ejemplo N.º	**Dosis (mg/kg)**	**$C_{máx}$ (ng/mL)**	**AUC (ng · hr/mL)**	**$T_{máx}$ (hr)**	**$T_{½}$ (hr)**	**Cl/F (mL/min/kg)**	**Biodisponibilidad (%)**
43	3	593,5	877,8	0,25	1,2	61,5	48,6

Tabla 3: Datos de PK (administración oral)

Como es evidente a partir de los resultados presentados en la Tabla 1, sorprendentemente, a pesar de las diferencias estructurales con respecto a los compuestos de la técnica previa, los compuestos de la invención exhiben niveles altos de actividad inhibitoria de NLRP3 en el ensayo de piroptosis y en el ensayo de sangre entera humana.

Como fue evidente a partir de los resultados presentados en las Tablas 2 y 3, los compuestos de la invención muestran propiedades farmacocinéticas favorables, por ejemplo, $T_{½}$ de semivida, área debajo de la curva, AUC, depuración de Cl y/o biodisponibilidad, en comparación con los compuestos de la técnica previa.

Se entenderá que la presente invención se describió anteriormente únicamente a modo de ejemplo. No se pretende que los ejemplos limiten el alcance de la invención. Pueden realizarse diversas modificaciones y modalidades sin apartarse del alcance y espíritu de la invención, que se define únicamente por las reivindicaciones que figuran a continuación.