MODULADORES DE LA ALFA-1 ANTITRIPSINA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 62/742,148, presentada el 5 de octubre de 2018, y de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 62/768,662, presentada el 16 de noviembre de 2018, el contenido de cada una de las cuales se incorpora como referencia en su totalidad.

La descripción proporciona compuestos que son capaces de modular la actividad de la alfa-1 antitripsina (AAT) y métodos para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD) mediante la administración de uno o más de tales compuestos.

La AATD es un trastorno genético que se caracteriza por bajos niveles circulantes de AAT. Si bien los tratamientos para la AATD se han mejorado, actualmente no existe cura. La AAT se produce principalmente en el hígado y se secreta en la sangre. La AAT inhibe una serie de serina proteasas secretadas por las células inflamatorias (más notablemente la elastasa de neutrófilos [NE]) y, por lo tanto, protege a los órganos tales como el pulmón del daño inducido por las proteasas, especialmente durante los períodos de inflamación.

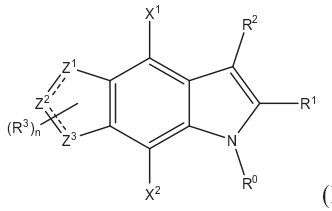
La mutación más comúnmente asociada con la AATD implica una sustitución de lisina por ácido glutámico (E342K) en el gen SERPINA1 que codifica la proteína AAT. Esta mutación, conocida como mutación Z, conduce a un plegamiento incorrecto de la proteína traducida, que se polimeriza dentro de las células y no se secreta en el torrente sanguíneo. En consecuencia, los niveles circulantes de AAT en individuos homocigotos para la mutación Z (*PiZZ*) se reducen notablemente; sólo aproximadamente el 15 % de la proteína AAT mutante Z se pliega correctamente y se secreta por la célula. Una consecuencia adicional de la mutación Z es que la Z-AAT secretada tiene una actividad reducida en comparación con la proteína de tipo salvaje, con 40 % a 80 % de la actividad antiproteasa normal (American thoracic society/European respiratory society, Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900; y Ogushi y otros, J Clin Invest. 1987;80(5):1366-74).

La acumulación de proteína Z-AAT polimerizada dentro de los hepatocitos provoca citotoxicidad que puede dar como resultado cirrosis o cáncer de hígado en etapas posteriores de la vida y enfermedad hepática neonatal en el 12 % de los pacientes. Esta acumulación puede remitir espontáneamente pero puede ser fatal en un pequeño número de niños. La deficiencia de AAT circulante da como resultado una actividad de proteasa no regulada que degrada el tejido pulmonar con el tiempo, lo que da como resultado enfisema, una forma de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Este efecto es grave en individuos *PiZZ* y típicamente se manifiesta en la mediana edad, lo que da como resultado una disminución en la calidad de vida y una esperanza de vida más corta (media de 68 años de edad) (Tanash y otros, Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2016;11:1663-9). El efecto es más pronunciado en individuos *PiZZ* que fuman, lo que da como resultado una esperanza de vida aún más corta (58 años). Piitulainen y Tanash, COPD 2015;12(1):36-41. Los individuos *PiZZ* representan la mayoría de los que padecen una enfermedad pulmonar con AATD clínicamente relevante. En consecuencia, existe la necesidad de tratamientos adicionales y efectivos para la AATD.

Una forma más leve de la AATD se asocia con una mutación conocida como mutación SZ, que da como resultado una enfermedad pulmonar clínicamente significativa pero no una enfermedad hepática. Fregonese y Stolk, Orphanet J Rare Dis. 2008; 33:16. Al igual que con la mutación ZZ, la deficiencia de AAT circulante en sujetos con la mutación SZ da como resultado una actividad de proteasa no regulada que degrada el tejido pulmonar con el tiempo y puede dar como resultado enfisema, particularmente en fumadores.

El estándar actual de atención para los individuos con deficiencia de AAT que tienen o muestran signos de desarrollar una enfermedad pulmonar o hepática significativa es la terapia de aumento o la terapia de reemplazo enzimático. La terapia de aumento implica la administración de un concentrado de proteína plasmática humana purificada y combinada para aumentar la AAT ausente. Aunque se ha demostrado que las infusiones de la proteína plasmática mejoran la supervivencia o ralentizan la velocidad de progresión del enfisema, la terapia de aumento a menudo no es suficiente en condiciones difíciles. De manera similar, aunque la terapia de reemplazo enzimático se muestra prometedora para retrasar la progresión de la enfermedad, solo el 2 % del fármaco administrado alcanza los pulmones. Además, la terapia de reemplazo enzimático requiere visitas semanales para el tratamiento. Por lo tanto, existe una necesidad constante de tratamientos novedosos y más efectivos para la AATD.

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** así como también tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores que pueden emplearse en el tratamiento de la AATD. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula **I** pueden representarse como:



(**I**),

en donde:

(i) **R⁰** se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^A}$; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$,

en donde cada $\mathbf{R^A}$ se elige independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo y alquilamida, y en donde los anillos

aromáticos de 5 a 10 miembros y los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos y metoxi;

(ii) **R^1** se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ácido carboxílico,

ciano y

grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,

(b) grupos alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ciano y

grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(c) heterociclos C_1-C_8 y

(d) grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

(iii) **R^2** se elige de:

hidrógeno,

ciano,

halógenos,

grupos alquilamida,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con

un grupo oxo,

un grupo alcoxi C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico,

un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros,

un grupo ciano,

un grupo amino,

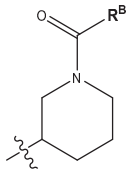
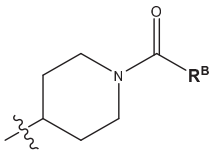
un grupo aminoalquilo,

un grupo alquilamida,

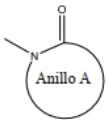
un grupo alquilsulfonilo,

un grupo alquilsulfonamida,

un grupo alquilsulfóxido,

un grupo  o  en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo,

un grupo N-C(O)-$\mathbf{R^B}$, en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo,

un grupo  en donde el **Anillo A** se elige de anillos de 4-8 miembros que comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**, o

un grupo ácido carboxílico esterificado con un ácido urónico,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquinilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-$CO_2\mathbf{R^4}$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-$C(O)NH_2$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

C(O)N$\mathbf{R^6R^7}$, en donde $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ se eligen independientemente de

hidrógeno,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

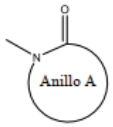
heterociclos de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos de ciano, halógenos,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido de halógenos, ciano, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos $SO_2\mathbf{R^5}$, en donde R^5 se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos 

en donde el **Anillo A** es un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**;

(iv) $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ se eligen independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxi, grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

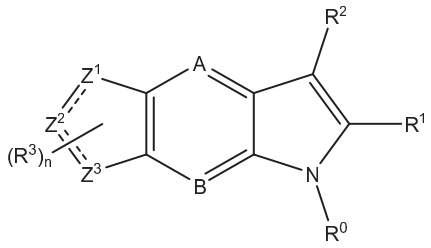
(v) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre y cuando no más de un ≡ es un doble enlace;

(vi) cada $\mathbf{R^3}$ se elige independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alcoxi C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo y alcoxi lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(vii) **n** es un número entero elegido de 0, 1, 2 y 3; y

(viii) **Z1, Z2 y Z3** se eligen independientemente de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde cuando $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y/o $\mathbf{Z^3}$ son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno, alquilos C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos o ciano.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula **II** pueden representarse como:



(**II**)

un tautómero de estos, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores;

en donde:

(I) **A** y **B** se eligen cada uno independientemente de N y C-$\mathbf{X^1}$

(ii) $\mathbf{R^0}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^A}$; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$,

en donde cada $\mathbf{R^A}$ se elige independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo y alquilamida, y en donde los anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos y metoxi;

(iii) $\mathbf{R^1}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ácido carboxílico,

ciano y

grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,

(b) grupos alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ciano y

grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(c) heterociclos C_1-C_8 y

(d) grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

(iv) $\mathbf{R^2}$ se elige de:

hidrógeno,

ciano,

halógenos,

grupos alquilamida,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con

un grupo oxo,

un grupo alcoxi C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico,

un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros,

un grupo ciano,

un grupo amino,

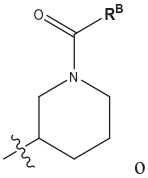
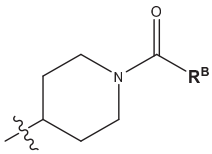
un grupo aminoalquilo,

un grupo alquilamida,

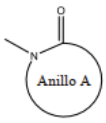
un grupo alquilsulfonilo,

un grupo alquilsulfonamida,

un grupo alquilsulfóxido,

un grupo  o  en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo,

un grupo N-C(O)-$\mathbf{R^B}$, en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo.

un grupo  en donde el **Anillo A** se elige de anillos de 4-8 miembros que comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**, y/o

un grupo ácido carboxílico esterificado con un ácido urónico,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquinilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-$CO_2\mathbf{R^4}$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de

grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-C(O)NH_2, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

C(O)N$\mathbf{R^6R^7}$, en donde $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ se eligen independientemente de

hidrógeno,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

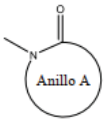
heterociclos de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos de ciano, halógenos,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido de halógenos, ciano, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos $SO_2\mathbf{R^5}$, en donde R^5 se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos 

en donde el **Anillo A** es un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**;

(v) $\mathbf{X^1}$ se elige de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxi, grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de grupos alquilo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

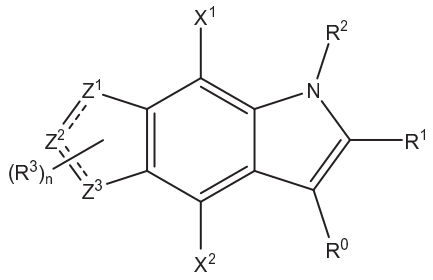
(vi) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre y cuando no más de un ≡ es un doble enlace;

(vii) cada $\mathbf{R^3}$ se elige independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alcoxi C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo y alcoxi lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(viii) **n** es un número entero elegido entre 0, 1, 2 y 3; y

(ix) $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ se eligen independientemente de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde cuando $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y/o $\mathbf{Z^3}$ son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno, alquilos C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos o ciano.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula **III** pueden representarse como:



(**III**),

un tautómero de estos, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores;

en donde:

(i) $\mathbf{R^0}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^A}$; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$,

en donde cada $\mathbf{R^A}$ se elige independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo y alquilamida, y en donde los anillos

aromáticos de 5 a 10 miembros y los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos y metoxi;

(ii) **R^1** se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ácido carboxílico,

ciano y

grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,

(b) grupos alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ciano y

grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(c) heterociclos C_1-C_8 y

(d) grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

(iii) **R^2** se elige de:

hidrógeno,

ciano,

halógenos,

grupos alquilamida,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con

un grupo oxo,

un grupo alcoxi C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico,

un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros,

un grupo ciano,

un grupo amino,

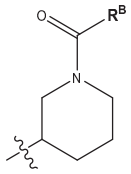
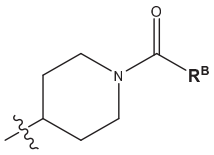
un grupo aminoalquilo,

un grupo alquilamida,

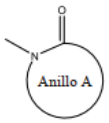
un grupo alquilsulfonilo,

un grupo alquilsulfonamida,

un grupo alquilsulfóxido,

un grupo  o  en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo,

un grupo N-C(O)-$\mathbf{R^B}$, en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo.

un grupo  en donde el **Anillo A** se elige de anillos de 4-8 miembros que comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**, y/o un grupo ácido carboxílico esterificado con un ácido urónico,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquinilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-$CO_2\mathbf{R^4}$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-$C(O)NH_2$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

C(O)N$\mathbf{R^6R^7}$, en donde $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ se eligen independientemente de

hidrógeno,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

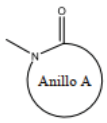
heterociclos de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos de ciano, halógenos,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido de halógenos, ciano, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos $SO_2\mathbf{R^5}$, en donde R^5 se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos 

en donde el **Anillo A** es un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**;

(iv) $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ se eligen independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxi, grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(v) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre y cuando no más de un ≡ es un doble enlace;

(vi) cada $\mathbf{R^3}$ se elige independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alcoxi C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo y alcoxi lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(vii) **n** es un número entero elegido de 0, 1, 2 y 3; y

(viii) $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ se eligen independientemente de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde cuando $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y/o $\mathbf{Z^3}$ son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno, alquilos C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos o ciano.

En un aspecto de la invención, los compuestos de las Fórmulas **I**, **II** y **III** se seleccionan de los Compuestos 1-215, así como también de tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores que pueden emplearse en el tratamiento de la AATD.

En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. Estas composiciones, además, pueden incluir al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional y/o al menos un portador.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para tratar la AATD que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores o una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, los métodos de tratamiento incluyen la administración de al menos un agente activo adicional al sujeto que lo necesita, ya sea en la misma composición farmacéutica que el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III,** tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, o como composiciones separadas. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores con al menos un agente activo adicional ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición separada. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento porta la mutación ZZ. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento porta la mutación SZ.

En algunas modalidades, los métodos de tratamiento incluyen la administración de al menos un agente activo adicional al sujeto que lo necesita, ya sea en la misma composición farmacéutica que el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III**, tautómeros de esos

compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores o como composiciones separadas, en donde el agente activo adicional es la proteína alfa-1 antitripsina (AAT) del plasma sanguíneo de donantes humanos sanos. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores con al menos un agente activo adicional ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición separada, en donde el agente activo adicional es la proteína alfa-1 antitripsina (AAT) del plasma sanguíneo de donantes humanos sanos.

En algunas modalidades, los métodos de tratamiento incluyen la administración de al menos un agente activo adicional al sujeto que lo necesita, ya sea en la misma composición farmacéutica que el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III**, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, o como composiciones separadas, en donde el agente activo adicional es AAT recombinante. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores con al menos un agente activo adicional ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición separada, en donde el agente activo adicional es AAT recombinante.

También se proporcionan métodos para modular la AAT, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores o una composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto, tautómero, sal o derivado deuterado. En algunas modalidades, los métodos para modular la AAT comprenden administrar al menos un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos, y sus tautómeros y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores o una composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto, tautómero, sal o derivado deuterado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La patente o archivo de solicitud contiene al menos un dibujo ejecutado a color. La Oficina proporcionará copias de esta patente o publicación de solicitud de patente con dibujo(s) a color, previa solicitud y pago de la tasa necesaria.

La FIGURA 1 representa un difractograma de XRPD de una mezcla de la Forma cristalina A del Compuesto **32** y la Forma cristalina C del Compuesto **32**

La FIGURA 2 representa un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido para una mezcla de la Forma cristalina A del Compuesto **32** y la Forma cristalina C del Compuesto **32**.

La Figura 3 representa un espectro MAS 19F (giro de ángulo magnético) para una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto **32** y la Forma Cristalina C del Compuesto **32**.

La FIGURA 4 representa un termograma de TGA de una mezcla de la Forma cristalina A del Compuesto **32** y la Forma cristalina C del Compuesto **32**.

La FIGURA 5 representa un termograma de DSC de una mezcla de la Forma cristalina A del Compuesto **32** y la Forma cristalina C del Compuesto **32**.

La Figura 6 representa un espectro IR de una mezcla de la Forma cristalina A del Compuesto **32** y la Forma cristalina C del Compuesto **32**.

La FIGURA 7 representa un difractograma de XRPD de la Forma cristalina A del Compuesto 32.

La FIGURA 8 representa un espectro de RMN en estado sólido de la Forma cristalina A del Compuesto 32.

La FIGURA 9 representa un espectro de RMN ^{19}F de la Forma cristalina A del Compuesto 32.

La FIGURA 10 representa un termograma de TGA de la Forma cristalina A del Compuesto 32,

La FIGURA 11 representa un termograma de DSC de la Forma cristalina A del Compuesto 32.

La FIGURA 12 representa un espectro de IR de la Forma cristalina A del Compuesto 32.

La FIGURA 13 representa un espectro de XRPD de la Forma cristalina B del Compuesto 32.

La FIGURA 14 representa un espectro de RMN ^{13}C de la Forma cristalina B del Compuesto 32.

La FIGURA 15 representa un espectro de RMN ^{19}F de la Forma cristalina B del Compuesto 32.

La FIGURA 16 representa un termograma de TGA de la Forma cristalina B del Compuesto 32.

La FIGURA 17 representa un termograma de DSC de la Forma cristalina B del Compuesto 32.

La FIGURA 18 representa un difractograma de XRPD de la Forma cristalina C del Compuesto 32.

La FIGURA 19 representa un espectro de RMN ^{13}C de la Forma cristalina C del Compuesto 32.

La FIGURA 20 representa un espectro de RMN ^{19}F de la Forma cristalina C del Compuesto 32.

La FIGURA 21 representa un termograma de TGA de la Forma cristalina C del Compuesto 32.

La FIGURA 22 representa un termograma de la Forma cristalina C del Compuesto 32.

La FIGURA 23 representa un espectro de IR de la Forma cristalina C del Compuesto 32.

La FIGURA 24 representa un difractograma de XRPD del solvato de etanol del Compuesto 32.

La FIGURA 25 representa un espectro de RMN ^{13}C del solvato de etanol del Compuesto 32.

La FIGURA 26 representa un espectro de RMN ^{19}F del solvato de etanol del Compuesto 32.

La FIGURA 27 representa un termograma de TGA del solvato de etanol del Compuesto 32.

La FIGURA 28 representa un termograma de DSC del solvato de etanol del Compuesto 32.

La FIGURA 29 representa un difractograma de XRPD de la Sal mono HCl del Compuesto **32**.

La FIGURA 30 representa un termograma de DSC de la Sal mono HCl del Compuesto **32**.

La FIGURA 31 representa un difractograma de XRPD de una muestra húmeda de la sal hemi HCl hemihidratada del Compuesto **32**.

La FIGURA 32 representa un difractograma de XRPD de una muestra secada al aire de la sal hemi HCl hemihidratada del Compuesto **32**.

La FIGURA 33 representa un difractograma de XRPD de una muestra secada al vacío de la sal hemi HCl hemihidratada del Compuesto **32**.

La FIGURA 34 representa un termograma de TGA de la sal hemi HCl hemihidratada del Compuesto **32**.

La FIGURA 35 representa un termograma de DSC de la sal hemi HCl hemihidratada del Compuesto **32**.

La FIGURA 36 representa un difractograma de XRPD de una muestra húmeda de la Forma amorfa del Compuesto **32**.

La FIGURA 37 representa un termograma de DSC de la Forma amorfa del Compuesto **32**.

La FIGURA 38 representa un espectro de RMN ^{13}C de la Forma amorfa del Compuesto **32**.

La FIGURA 39 representa un espectro de RMN ^{19}F de la Forma amorfa del Compuesto **32**.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Definiciones

El término "AAT" como se usa en la presente significa alfa-1 antitripsina o una mutación de esta, lo que incluye, pero no se limita a, las mutaciones del gen AAT tales como mutaciones Z. Como se usa en la presente, “Z-AAT” significa mutantes de AAT que tienen la mutación Z.

Como se usa en la presente, “mutaciones” puede referirse a mutaciones en el gen *SERPINA1* (el gen que codifica la AAT) o el efecto de las alteraciones en la secuencia del gen sobre la proteína AAT. Una “mutación génica *SERPINA1”* se refiere a una mutación en el gen *SERPINA1* y una “mutación de la proteína AAT” se refiere a una mutación que da como resultado una alteración en la secuencia de aminoácidos de la proteína AAT. Un defecto o mutación genética, o un cambio en los nucleótidos de un gen en general, da como resultado una mutación en la proteína AAT traducida a partir de ese gen.

Como se usa en la presente, un paciente que es “homocigoto” para una mutación genética particular tiene la misma mutación en cada alelo.

Como se usa en la presente, un paciente que tiene el genotipo *PiZZ* es un paciente que es homocigoto para la mutación Z en la proteína AAT.

El término “AATD”, como se usa en la presente, significa deficiencia de alfa-1 antitripsina, que es un trastorno genético caracterizado por bajos niveles circulantes de AAT.

El término “compuesto”, cuando se refiere a un compuesto de esta descripción, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica a menos que se indique de otra forma como una colección de estereoisómeros (por ejemplo, una colección de racematos, una colección de estereoisómeros cis/trans, o una colección de estereoisómeros (*E*) y (*Z*)), excepto que puede existir variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por lo tanto, será claro para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene los átomos de deuterio indicados, también contendrá cantidades menores de isotopólogos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de tales isotopólogos en un compuesto de esta descripción dependerá de varios factores, lo que incluye la pureza isotópica de los reactivos usados para fabricar el compuesto y la eficiencia de la incorporación de isótopos en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, la cantidad relativa de tales isotopólogos en total será inferior al 49,9 % del compuesto. En otras modalidades, la cantidad relativa de tales isotopólogos en total será inferior al 47,5 %, inferior al 40 %, inferior al 32,5 %, inferior al 25 %, inferior al 17,5 %, inferior al 10 %, inferior al 5 %, inferior al 3 %, inferior al 1 % o inferior al 0,5 % del compuesto.

Los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido." En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique de otra forma, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente elegido de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta descripción son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

El término “isotopólogo” se refiere a una especie en la que la estructura química difiere de un compuesto específico de esta descripción solo en la composición isotópica de este. Adicionalmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta descripción.

A menos que se indique de otra forma, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir todas las formas isoméricas de la estructura, por ejemplo, mezclas racémicas, isómeros cis/trans, isómeros geométricos (o conformacionales), tales como isómeros de doble enlace (*Z*) y (*E*) e isómeros conformacionales (*Z*) y (*E*). Por lo tanto, las mezclas geométricas y conformacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la descripción. A menos que se indique de cualquier otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la descripción están dentro del alcance de la descripción.

El término "tautómero", como se usa en la presente, se refiere a uno de dos o más isómeros de un compuesto que existen juntos en equilibrio y se intercambian fácilmente por migración de un átomo o grupo dentro de la molécula.

"Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.

Como se usa en la presente, "derivado deuterado" se refiere a un compuesto que tiene la misma estructura química que un compuesto de referencia, pero con uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un átomo de deuterio ("D"). Se reconocerá que se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado en dependencia del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. La concentración de isótopos de hidrógeno estables abundantes de forma natural, a pesar de esta variación, es pequeña e inmaterial en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los derivados deuterados descritos en la presente descripción. Por lo tanto, a menos que se indique de cualquier otra manera, cuando se hace referencia a un "derivado deuterado" de un compuesto de la invención, al menos un hidrógeno se reemplaza con deuterio muy por encima de su abundancia isotópica natural (que típicamente es aproximadamente 0,015 %). En algunas modalidades, los derivados deuterados de la invención tienen un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio, de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada deuterio designado), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio, al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio) o al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio).

El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en la presente significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado.

El término "alquilo" o "alifático", como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos alquilo contienen 1-20 átomos de carbono de alquilo. En algunas modalidades, los grupos alquilo contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos

alquilo contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras modalidades, los grupos alquilo contienen 1-6 átomos de carbono de alquilo, en otras modalidades los grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono de alquilo, y en otras modalidades más, los grupos alquilo contienen 1-3 átomos de carbono de alquilo. Los ejemplos de grupos alquilo no limitantes incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de estos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen cicloalquilo, cicloalquilo bicíclico (por ejemplo, decalina), bicicloalquilo con puente tal como norbornilo o [2.2.2]biciclo-octilo o tricíclico con puente tal como adamantilo.

Los términos "cicloalquilo", "carbociclo", "cicloalifático" o “alquilo cíclico” se refieren a un hidrocarburo C_{3-8} espirocíclico o monocíclico o un hidrocarburo C_{8-14} espirocíclico, bicíclico, bicíclico con puente, tricíclico o tricíclico con puente que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros.

El término "heteroalquilo" o “heteroalifático”, como se usa en la presente, significa grupos alifáticos, en donde uno o dos átomos de carbono se reemplazan independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico".

El término “alquenilo”, como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada, sustituida o no sustituida que contiene una o más unidades de saturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (denominado en la presente descripción, “alquenilo cíclico”).

El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" como se usa en la presente significa sistemas de anillo no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo elegido independientemente. En algunas modalidades, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros del anillo en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo elegido independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (lo que incluye, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en la presente, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se definió previamente, en donde un carbono del grupo alquilo se reemplaza por un

átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo"), respectivamente, siempre y cuando los átomos de oxígeno y azufre estén unidos entre dos átomos de carbono. Un “alcoxi cíclico” se refiere a un hidrocarburo monocíclico, espirocíclico, bicíclico, bicíclico con puente, tricíclico o tricíclico con puente que contiene al menos un grupo alcoxi, pero no es aromático. Los ejemplos de grupos alcoxi cíclicos no limitantes incluyen tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo y oxepanilo.

Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" significan un alquilo o alcoxi, según sea el caso, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" o significa F, Cl, Br o I. Ejemplos de haloalquilos incluyen $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CF_2-$, o perhaloalquilo, tal como $-CF_2CF_3$.

El término “aminoalquilo” significa un grupo alquilo que está sustituido con o contiene un grupo amino. Como se usa en la presente, un “amino” se refiere a un grupo que es una amina primaria, secundaria o terciaria.

El término “alquilsulfóxido” significa un grupo alquilo en el que un carbono de dicho grupo alquilo está reemplazado o sustituido con un grupo sulfóxido. Un “alquilsulfóxido cíclico” se refiere a un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que contiene uno o más alquilsulfóxidos, pero no es aromático. Como se usa en la presente, “sulfóxido” significa un sulfinilo (es decir, -S(O)-) que está unido a dos átomos de carbono.

El término “alquilsulfinamida” significa un grupo alquilo en el que un carbono de dicho grupo alquilo está reemplazado o sustituido con un grupo sulfinamida. Como se usa en la presente, “sulfinamida” se refiere a -S(O)-, en el que el átomo de azufre está unido independientemente a un grupo amina y unido al carbono.

El término “alquilsulfonilo” significa un grupo alquilo, en el que un carbono de dicho grupo alquilo está reemplazado o sustituido con un grupo sulfonilo. Como se usa en la presente, “sulfonilo” se refiere a $-S(O)_2-$, en donde el azufre está unido a un carbono y también está unido a un carbono diferente.

El término “alquilsulfonamida” significa un grupo alquilo, en el que un carbono de dicho grupo alquilo está reemplazado o sustituido con un grupo sulfonamida. Como se usa en la presente, una “sulfonamida” se refiere a un $-S(O)_2-$, en donde el azufre está unido a un grupo amina y también está unido al carbono.

El término “alquilamida” significa un grupo alquilo, en el que un carbono de dicho grupo alquilo está reemplazado con una amida. Como se usa en la presente, “amida” se refiere a un carbonilo (es decir, -C(O)-) que está unido a un grupo amina y también está unido al carbono.

Como se usa en la presente, un grupo "oxo" se refiere a =O.

Como se usa en la presente, un grupo “ciano” o “nitrilo” se refiere a $-C\equiv N$.

Como se usa en la presente, un grupo “hidroxi” se refiere a -OH.

“Terc” y “t-” se refieren cada uno a terciario.

Como se usa en la presente, “grupos aromáticos” o “anillos aromáticos” se refieren a grupos químicos que contienen sistemas de anillos planos, conjugados con orbitales de electrones pi deslocalizados compuestos por electrones de orbitales p [4n+2], en donde n es un número

entero que varía de 0 a 6. Los ejemplos de grupos aromáticos no limitantes incluyen grupos arilo y heteroarilo.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "arilalquilo", "arilalcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" también se refiere a sistemas de anillo heteroarilo como se define más abajo en la presente descripción. Los ejemplos de grupos arilo no limitantes incluyen anillos fenilo.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo.

Un grupo arilo (lo que incluye arilalquilo, arilalcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (lo que incluye heteroarilalquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes.

Un grupo alquilo o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de grupos protectores útiles para los grupos que contienen nitrógeno, tales como grupos amina, incluyen, por ejemplo, carbamato de t-butilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropiranilo (THP), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc) carbamato de bencilo (Cbz), acetamida, trifluoroacetamida, trifenilmetilamina, bencilidenamina y p-toluenosulfonamida. Los métodos para añadir (un proceso generalmente denominado "proteger") y eliminar (proceso generalmente denominado "desproteger") tales grupos protectores de amina se conocen bien en la técnica y están disponibles, por ejemplo, en P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, 1994, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad y en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición* (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999).

Los ejemplos de solventes adecuados que pueden usarse en esta descripción incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol (MeOH), etanol (EtOH), diclorometano o “cloruro de metileno” (CH_2Cl_2), tolueno, acetonitrilo (MeCN), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de metilo (MeOAc), acetato de etilo (EtOAc), heptanos, acetato de isopropilo (IPAc), acetato de *terc*-butilo (*t*-BuOAc), alcohol isopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano (2-Me THF), metiletilcetona (MEK), *terc*-butanol, éter dietílico (Et_2O), metil-*terc*-butil éter (MTBE), 1,4-dioxano y *N*-metilpirrolidona (NMP).

Los ejemplos de bases adecuadas que pueden usarse en esta descripción incluyen, pero no se limitan a, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), terc-butóxido de potasio (KOtBu),

terc-butóxido de sodio (NaOtBu), terc-amilato de sodio (NaOt-Amyl), carbonato de potasio (K_2CO_3), *N*-metilmorfolino (NMM), trietilamina (Et_3N; TEA), diisopropiletilamina (*i*-Pr_2EtN; DIPEA), piridina, hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de litio (LiOH) y metóxido de sodio (NaOMe; $NaOCH_3$).

La descripción incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Se forma una sal de un compuesto entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a un componente que, dentro del alcance del buen juicio médico, es adecuado para su uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidos y están en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta descripción. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, por ejemplo, las descritas en S. M. Berge y otros, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, *66*, 1-19. Por ejemplo, la Tabla 1 de ese artículo proporciona las siguientes sales farmacéuticamente aceptables:

Acetato	Yoduro	Benzatina
Bencenosulfonato	Isetionato	Cloroprocaína
Benzoato	Lactato	Colina
Bicarbonato	Lactobionato	Dietanolamina
Bitartrato	Malato	Etilendiamina
Bromuro	Maleato	Meglumina
Edetato de calcio	Mandelato	Procaína
Camsilato	Mesilato	Aluminio
Carbonato	Bromuro de metilo	Calcio
Cloruro	Nitrato de metilo	Litio
Citrato	Metilsulfato	Magnesio
Diclorhidrato	Mucato	Potasio
Edetato	Napsilato	Sodio
Edisilato	Nitrato	Zinc
Estolato	Pamoato (Embonato)	
Esilato	Pantotenato	
Fumarato	Fosfato/difosfato	
Gluceptato	Poligalacturonato	
Gluconato	Salicilato	
Glutamato	Estearato	
Glicolilarsanilato	Subacetato	
Hexilresorcinato	Succinato	
Hidrabamina	Sulfato	
Bromhidrato	Tanato	
Clorhidrato	Tartrato	
Hidroxinaftoato	Teociato	
	Trietyoduro	

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, no limitantes, derivadas de ácidos apropiados incluyen: sales formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico,

ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido perclórico; sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico; y sales formadas mediante el uso de otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, no limitantes, incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato y valerato. Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como también ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como también ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por lo tanto, sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-l,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En algunas modalidades, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico y las formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido maleico.

Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo $C_{1-4})_4$. Esta descripción también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente descripción. Los ejemplos no limitantes adecuados de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, no limitantes, incluyen amonio, amonio cuaternario y cationes amina formados mediante el uso de contraiones tales como

haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato y arilsulfonato inferiores. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuados, no limitantes, incluyen sales de besilato y glucosamina.

Los términos “paciente” y “sujeto” se usan indistintamente y se refieren a un animal, lo que incluye un ser humano.

Los términos "dosis efectiva" y "cantidad efectiva" se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a la cantidad de un compuesto que produce el efecto deseado por el que se administra (por ejemplo, mejorar la AATD o un síntoma de la AATD, disminuir la gravedad de la AATD o un síntoma de la AATD y/o reducir la tasa de aparición o incidencia de la AATD o un síntoma de la AATD). La cantidad exacta de una dosis efectiva dependerá del propósito del tratamiento y podrá determinarse por un experto en la técnica mediante el uso de técnicas conocidas (ver, por ejemplo, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

Como se usa en la presente, el término "tratamiento" y sus cognatos se refieren a mejorar la AATD o sus síntomas en un sujeto, retrasar la aparición de la AATD o sus síntomas en un sujeto, o disminuir la gravedad de la AATD o sus síntomas en un sujeto. “Tratamiento” y sus cognatos como se usa en la presente, incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente: mejora de la función del hígado y/o del bazo, disminución de la ictericia, mejora de la función pulmonar, disminución de las enfermedades pulmonares y/o exacerbaciones pulmonares (por ejemplo, enfisema), disminución de la enfermedad de la piel (por ejemplo, paniculitis necrosante), aumento del crecimiento en los niños, mejora del apetito y reducción de la fatiga. Las mejoras o la disminución de la gravedad de cualquiera de estos síntomas pueden evaluarse fácilmente de acuerdo con los métodos y las técnicas conocidas en la técnica o desarrollados subsecuentemente.

Los términos “aproximadamente” y “de manera aproximada”, cuando se usan en relación con las dosis, las cantidades o el por ciento en peso de los ingredientes de una composición o forma de dosificación, incluyen el valor de una dosis, cantidad o por ciento en peso especificados o un intervalo de dosis, cantidad o por ciento en peso que es reconocido por un experto en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad o por ciento en peso especificados.

Uno cualquiera o más de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** y los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores pueden administrarse una vez al día, dos veces al día o tres veces al día para el tratamiento de la AATD. En algunas modalidades, el uno cualquiera o más compuestos se seleccionan de los Compuestos 1-215, los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra una vez al día al menos un compuesto elegido de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** y los

tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra una vez al día un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215, los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra dos veces al día al menos un compuesto elegido de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** y los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra dos veces al día un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215, los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra tres veces al día al menos un compuesto elegido de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** y los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra tres veces al día un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215, los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores.

Uno cualquiera o más de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** y los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, pueden administrarse en combinación con la terapia de aumento de AAT o la terapia de reemplazo de AAT para el tratamiento de la AATD. En algunas modalidades, el uno cualquiera o más compuestos se seleccionan de los Compuestos 1-215, los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores.

Como se usa en la presente, “terapia de aumento de AAT” se refiere al uso de la proteína alfa-1 antitripsina (AAT) del plasma sanguíneo de donantes humanos sanos para incrementar (aumentar) los niveles de alfa-1 antitripsina circulantes en la sangre. “Terapia de reemplazo de AAT” se refiere a la administración de AAT recombinante.

En algunas modalidades, se administran una vez al día, dos veces al día o tres veces al día 10 mg a 1500 mg, 100 mg a 1800 mg, 100 mg a 500 mg, 200 mg a 600 mg, 200 mg a 800 mg, 400 mg a 2000 mg, 400 mg a 2500 mg o 400 mg a 600 mg de un compuesto de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** y los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros o los derivados deuterados de tal compuesto, tautómero o sal. En algunas modalidades, se administran una vez al día, dos veces al día o tres veces al día 10 mg a 1,500 mg, 100 mg a

1800 mg, 100 mg a 500 mg, 200 mg a 600 mg, 200 mg a 800 mg, 400 mg a 2000 mg o 400 mg a 600 mg de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215, los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros o los derivados deuterados de tal compuesto, tautómero o sal.

Un experto en la técnica reconocería que, cuando se describe una cantidad de un compuesto, la cantidad relevante de una forma de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es una cantidad equivalente a la concentración de la base libre del compuesto. Se observa que las cantidades descritas de los compuestos, los tautómeros, las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados deuterados se basan en la forma de base libre del compuesto de referencia. Por ejemplo, "10 mg de al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos" incluye 10 mg de un compuesto de Fórmula (I) y una concentración de una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de Fórmula (I) equivalente a 10 mg de los compuestos de Fórmula (I).

Como se usa en la presente, el término "condiciones ambientales" significa temperatura ambiente, condición de aire libre y condición de humedad no controlada.

Como se usa en la presente, los términos "forma cristalina" y "forma" se refieren indistintamente a una estructura cristalina (o polimorfa) que tiene un arreglo de empaquetamiento molecular particular en la red cristalina. Las formas cristalinas pueden identificarse y distinguirse entre sí mediante una o más técnicas de caracterización lo que incluye, por ejemplo, difracción de rayos X de polvo (XRPD), difracción de rayos X de monocristal, resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSNMR), calorimetría diferencial de barrido (DSC), adsorción dinámica de vapor (DVS) y/o análisis termogravimétrico (TGA). En consecuencia, como se usa en la presente, los términos "Forma cristalina [X] del Compuesto ([Y])" y "Forma cristalina [C] de una sal [farmacéuticamente aceptable] del Compuesto ([Y])" se refieren a formas cristalinas únicas que pueden identificarse y distinguirse entre sí mediante una o más técnicas de caracterización lo que incluye, por ejemplo, difracción de rayos X de polvo (XRPD), difracción de rayos X de monocristal, SSNMR, calorimetría diferencial de barrido (DSC), adsorción dinámica de vapor (DVS) y/o análisis termogravimétrico (TGA). En algunas modalidades, las nuevas formas cristalinas se caracterizan por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una o más señales a uno o más valores de dos-theta especificados (º 2θ).

Como se usa en la presente, el término "solvato" se refiere a una forma cristalina que comprende una o más moléculas de un compuesto de la presente descripción e, incorporadas en la red cristalina, una o más moléculas de un solvente o solventes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Cuando el solvente es agua, el solvato se denomina un "hidrato".

Como se usa en la presente, el término "SSNMR" se refiere al método de caracterización analítica de resonancia magnética nuclear de estado sólido. Los espectros de SSNMR pueden registrarse en condiciones ambientales en cualquier isótopo magnéticamente activo presente en la muestra. Los ejemplos de isótopos activos típicos para ingredientes farmacéuticos

activos de moléculas pequeñas incluyen ^{1}H, ^{2}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{31}P, ^{15}N, ^{14}N, ^{35}Cl, ^{11}B, ^{7}Li, ^{17}O, ^{23}Na, ^{79}Br y ^{195}Pt.

Como se usa en la presente, el término "XRPD" se refiere al método de caracterización analítica de difracción de rayos X de polvo. Los patrones de XRPD pueden registrarse en condiciones ambientales en geometría de transmisión o reflexión mediante el uso de un difractómetro.

Como se usa en la presente, los términos "difractograma de rayos X de polvo", "patrón de difracción de rayos X de polvo", "patrón de XRPD" se refieren indistintamente a un patrón obtenido experimentalmente que representa las posiciones de la señal (en la abscisa) frente a las intensidades de la señal en la ordenada). Para un material amorfo, un difractograma de rayos X de polvo puede incluir una o más señales amplias; y para un material cristalino, un difractograma de rayos X de polvo puede incluir una o más señales, cada una identificada por su valor angular medido en grados 2θ (° 2θ), representadas en la abscisa de un difractograma de rayos X de polvo, que puede expresarse como "una señal a... grados dos-theta", "una señal [un(os)] valor(es) dos-theta de..." y/o "una señal a al menos... valor(es) dos-theta elegidos de...."

Una "señal" o "pico" como se usa en la presente se refiere a un punto en el patrón de XRPD donde la intensidad medida en conteos es un local. Un experto en la técnica reconocería que una o más señales (o picos) en un patrón de XRPD pueden solaparse y pueden, por ejemplo, no ser evidentes a simple vista. De hecho, un experto en la técnica reconocería que algunos métodos reconocidos en la técnica son capaces y adecuados para determinar si una señal existe en un patrón, tal como el refinamiento de Rietveld.

Como se usa en la presente, "una señal a... grados dos-theta", "una señal a [un] valor[] dos-theta de..." y/o "una señal a al menos... valor(es) dos-theta elegidos de …." se refieren a las posiciones de reflexión de rayos X medidas y observadas en experimentos de difracción de rayos X de polvo (º 2θ).

La repetibilidad de los valores angulares está en el intervalo de ± 0,2° 2θ, es decir, el valor angular puede estar en el valor angular mencionado + 0,2 grados dos-theta, el valor angular - 0,2 grados dos-theta, o cualquier valor entre esos dos puntos finales (valor angular +0,2 grados dos-theta y valor angular -0,2 grados dos-theta).

Los términos "intensidades de señal" e "intensidades del pico" se refieren indistintamente a intensidades de señal relativas dentro de un difractograma de rayos X de polvo dado. Los factores que pueden afectar las intensidades de señal relativa o del pico incluyen el grosor de la muestra y la orientación preferida (por ejemplo, las partículas cristalinas no están distribuidas al azar).

El término "difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a... valores de dos-theta" como se usa en la presente se refiere a un patrón de XRPD que contiene posiciones de reflexión de rayos X medidas y observadas en experimentos de difracción de rayos X de polvo (º 2θ).

Como se usa en la presente, el término “amorfo” se refiere a un material sólido que no tiene un orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente líquidos superenfriados en los que las moléculas están dispuestas en un modo aleatorio de manera que no hay un arreglo bien definido, por ejemplo, empaquetamiento molecular, ni un orden de largo alcance.

Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene señal(es) característica(s) nítida(s) en su difractograma de rayos X de polvo (es decir, no es cristalino según se determina por XRPD). En cambio, uno o más picos anchos (por ejemplo, halos) aparecen en su difractograma. Los picos anchos son característicos de un sólido amorfo. Ver, por ejemplo, el documento US 2004/0006237 para una comparación de difractogramas de un material amorfo y un material cristalino. Además, los anchos de las señales en los espectros de RMN ^{13}C y RMN ^{19}F de materiales amorfos son típicamente sustancialmente más amplios que los espectros de RMN ^{13}C y RMN ^{19}F de material cristalino.

Como se usa en la presente, un difractograma de rayos X de polvo es “sustancialmente similar al de una Figura [una particular]” cuando al menos 90 %, tal como al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de las señales en los dos difractogramas se solapan. Al determinar la “similitud sustancial”, un experto en la técnica comprenderá que puede existir variación en las intensidades y/o posiciones de la señal en los difractogramas de XRPD incluso para la misma forma cristalina. Por lo tanto, los expertos en la técnica entenderán que los valores máximos de la señal en los difractogramas de XRPD (en grados dos-theta (º 2θ) a los que se hace referencia en la presente descripción) generalmente significan ese valor informado ± 0,2 grados 2θ del valor informado, una variación reconocida en la técnica.

Como se usa en la presente, un espectro SSNMR es “sustancialmente similar al de una Figura [una particular]” cuando al menos 90 %, tal como al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de las señales en los dos espectros se solapan. Al determinar la “similitud sustancial”, un experto en la técnica comprenderá que puede existir variación en las intensidades y/o posiciones de la señal en los espectros de SSNMR incluso para la misma forma cristalina. Por lo tanto, los expertos en la técnica entenderán que los valores máximos de señal en los espectros de SSNMR (en ppm) a los que se hace referencia en la presente descripción generalmente significan ese valor informado ± 0,2 ppm del valor informado, una variación reconocida en la técnica.

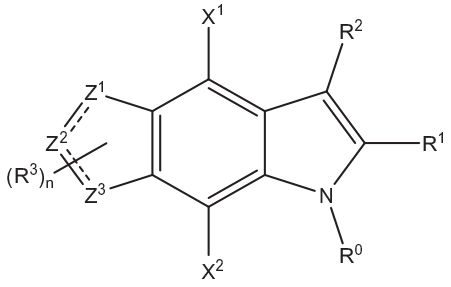
Como se usa en la presente, una forma cristalina es “sustancialmente pura” cuando representa una cantidad en peso igual o superior al 90 % de la suma de todas la(s) forma(s) sólida(s) en una muestra según se determina mediante un método de acuerdo con la técnica, tal como XRPD cuantitativa. En algunas modalidades, la forma sólida es "sustancialmente pura" cuando representa una cantidad en peso igual o superior al 95 % de la suma de todas la(s) forma(s) sólida(s) en una muestra. En algunas modalidades, la forma sólida es "sustancialmente pura" cuando representa una cantidad en peso igual o superior al 99 % de la suma de todas la(s) forma(s) sólida(s) en una muestra.

Como se usa en la presente, el término “DSC” se refiere al método analítico de Calorimetría Diferencial de Barrido.

Como se usa en la presente, el término “TGA” se refiere al método analítico de Análisis Termo Gravimétrico (o termogravimétrico).

II. Compuestos y Composiciones

En algunas modalidades, un compuesto de la invención es un compuesto de Fórmula **I**:



(I),

un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores; en donde:

(i) $\mathbf{R^0}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^A}$; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$,

en donde cada $\mathbf{R^A}$ se elige independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo y alquilamida y en donde los anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes elegidos de halógenos y metoxi;

(ii) $\mathbf{R^1}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ciano y

grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

(b) grupos alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ciano y

grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(iii) **R²** se elige de:

hidrógeno,

ciano,

halógenos,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con un grupo oxo,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-CO_2**R⁴**, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde **R⁴** se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

C(O)N**R⁶R⁷**, en donde **R⁶** y **R⁷** se eligen independientemente de

hidrógeno,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

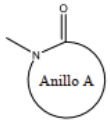
heterociclos de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos de ciano, halógenos,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

o **R⁶** y **R⁷** junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido de halógenos, ciano, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos SO_2**R⁵**, en donde R^5 se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos 

en donde el **Anillo A** es un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**;

(iv) $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ se eligen independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxi, grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

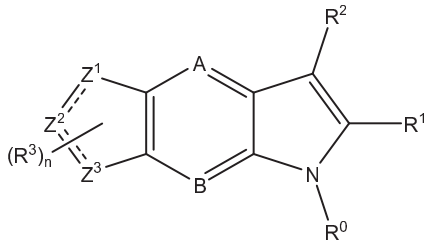
(v) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre y cuando no más de un ≡ es un doble enlace;

(vi) cada $\mathbf{R^3}$ se elige independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alcoxi C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo y alcoxi lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(vii) **n** es un número entero elegido de 0, 1, 2 y 3; y

(viii) $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ se eligen independientemente de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde cuando $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y/o $\mathbf{Z^3}$ son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno.

En algunas modalidades, un compuesto de la invención es un compuesto de Fórmula **II**:



(**II**),

un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores; en donde:

(i) **A** y **B** se eligen cada uno independientemente de N y C-$\mathbf{X^1}$

(ii) $\mathbf{R^0}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^A}$; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$,

en donde cada $\mathbf{R^A}$ se elige independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo y alquilamida, y en donde los anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos y metoxi;

(iii) $\mathbf{R^1}$ se elige de

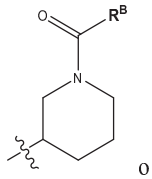
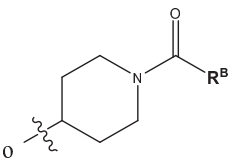
(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes elegidos de

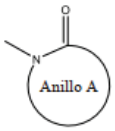
halógenos,
ácido carboxílico,
ciano y
grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,

(b) grupos alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes elegidos de
halógenos,
ciano y
grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(c) heterociclos C_1-C_8 y

(d) grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

(iv) $\mathbf{R^2}$ se elige de:
hidrógeno,
ciano,
halógenos,
grupos alquilamida,
grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con
un grupo oxo,
un grupo alcoxi C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico,
un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros,
un grupo ciano,
un grupo amino,
un grupo aminoalquilo,
un grupo alquilamida,
un grupo alquilsulfonilo,
un grupo alquilsulfonamida,
un grupo alquilsulfóxido,
un grupo  o  en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo,
un grupo N-C(O)-$\mathbf{R^B}$, en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo.

un 

grupo en donde el **Anillo A** se elige de anillos de 4-8 miembros que comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A** y un grupo ácido carboxílico esterificado con un ácido urónico,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-CO_2**R**^{4}, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde **R**^{4} se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-$C(O)NH_2$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde **R**^{4} se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

C(O)N**R**^{6}**R**^{7}, en donde **R**^{6} y **R**^{7} se eligen independientemente de

hidrógeno,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

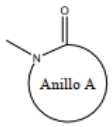
heterociclos de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos de ciano, halógenos,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

o **R^6** y **R^7** junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido de halógenos, ciano, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos SO_2**R^5**, en donde R^5 se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos 

en donde el **Anillo A** es un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**;

(v) **X^1** se elige de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxi, grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de grupos alquilo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

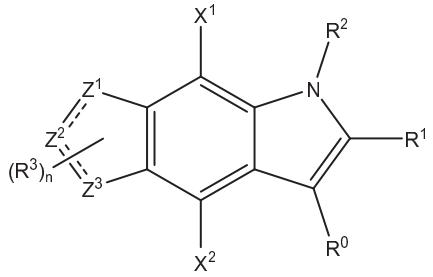
(vi) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre y cuando no más de un ≡ es un doble enlace;

(vii) cada **R^3** se elige independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alcoxi C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo y alcoxi lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(viii) **n** es un número entero elegido entre 0, 1, 2 y 3; y

(ix) **Z^1**, **Z^2** y **Z^3** se eligen independientemente de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde cuando **Z^1**, **Z^2** y/o **Z^3** son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno, alquilos C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos o ciano.

En algunas modalidades, un compuesto de la invención es un compuesto de Fórmula **III**:



(**III**),

un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores; en donde:

(i) **R^0** se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^A}$; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$,

en donde cada $\mathbf{R^A}$ se elige independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo y alquilamida, y en donde los anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos y metoxi;

(ii) $\mathbf{R^1}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ácido carboxílico,

ciano y

grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,

(b) grupos alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ciano y

grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(c) heterociclos C_1-C_8 y

(d) grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

(iii) $\mathbf{R^2}$ se elige de:

hidrógeno,

ciano,

halógenos,

grupos alquilamida,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con

un grupo oxo,

un grupo alcoxi C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico,

un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros,

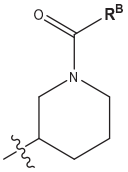
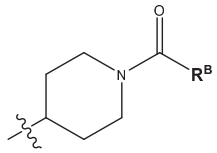
un grupo ciano,

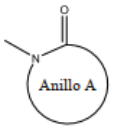
un grupo amino,

un grupo aminoalquilo,

un grupo alquilamida,

un grupo alquilsulfonilo,
un grupo alquilsulfonamida,
un grupo alquilsulfóxido,

un grupo  o  en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo,
un grupo N-C(O)-$\mathbf{R^B}$, en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo.

un  grupo en donde el **Anillo A** se elige de anillos de 4-8 miembros que comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A** y
un grupo ácido carboxílico esterificado con un ácido urónico,
grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,
grupos **A**-$CO_2\mathbf{R^4}$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,
grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,
cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,
alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,
cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,
alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,
en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y
en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,
grupos **A**-$C(O)NH_2$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,
grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,
cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,
alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,
cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

C(O)N$\mathbf{R^6R^7}$, en donde $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ se eligen independientemente de

hidrógeno,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

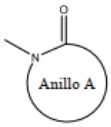
heterociclos de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos de ciano, halógenos,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido de halógenos, ciano, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos $SO_2\mathbf{R^5}$, en donde R^5 se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos 

en donde el **Anillo A** es un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**;

(iv) $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ se eligen independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxi, grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(v) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre y cuando no más de un ≡ es un doble enlace;

(vi) cada $\mathbf{R^3}$ se elige independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alcoxi C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo y alcoxi lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(vii) **n** es un número entero elegido de 0, 1, 2 y 3; y

(viii) $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ se eligen independientemente de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde cuando $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y/o $\mathbf{Z^3}$ son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno, alquilos C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos o ciano.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^0}$ se elige de anillos heteroarilo.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^0}$ es fenilo.

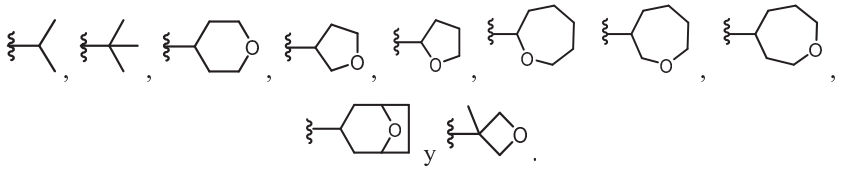
En algunas modalidades, $\mathbf{R^0}$ está sustituido con 1-2 sustituyentes. En algunas modalidades, los 1-2 sustituyentes se eligen independientemente de halógenos y grupos alquilo C_1-C_4.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^0}$ está sustituido con un flúor y/o un grupo metilo.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_3 lineales y ramificados y grupos alquilo C_4-C_6 cíclicos.

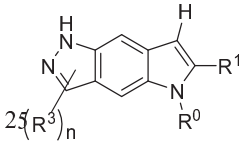
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se elige de grupos alquilo C_6 cíclicos en donde 1 átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se elige de:

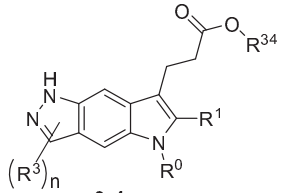


En algunas modalidades, al menos uno de $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ es nitrógeno. En algunas modalidades, dos de $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ son nitrógeno y el otro se elige de carbono y nitrógeno.

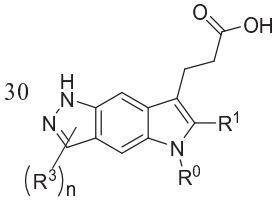
En algunas modalidades, el compuesto de la invención es un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III**



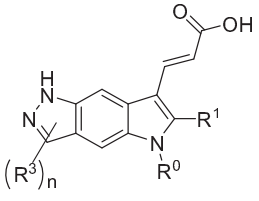
1-6



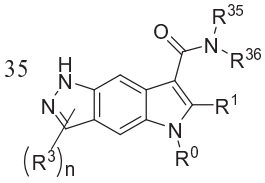
3-4



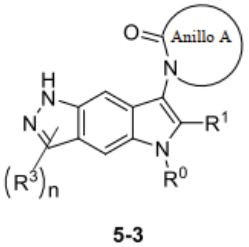
3-5



3-6

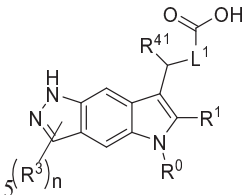


4-3

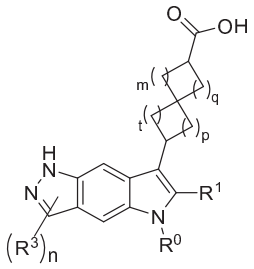


5-3

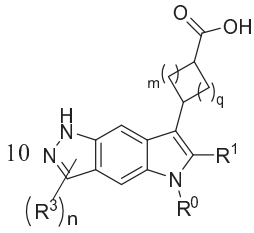
un



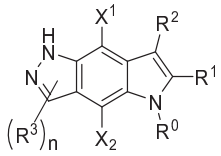
6-4



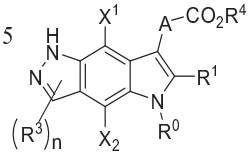
7-4



8-4



12-1



12-2

tautómero de este, unas sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o tautómero, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores, en donde:

R^0, **R^1**, **R^2**, **R^3**, **R^4**, **X^1**, **X^2**, **A,** y **n** están definidos para compuestos de Fórmula (**I**),

R^{34} se selecciona de grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

R^{35} y **R^{36}** se seleccionan de grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos; o R^{35} y R^{36}, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

R^{41} se selecciona de H, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos (por ejemplo, Me, Et e i-Pr);

L^1 se elige de:

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **L^1** están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,

m es un número entero elegido de 0-3 y **q** es un número entero elegido de 0-3, siempre y cuando:

(i) si **m** es 0, entonces **q** es al menos 1; y

(ii) si **q** es 0, entonces **m** es al menos 1; y

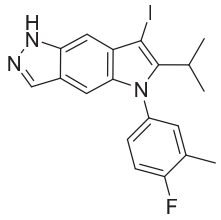
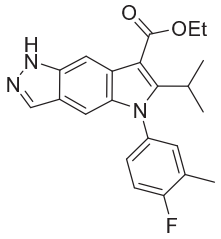
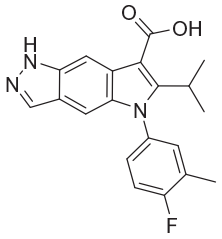
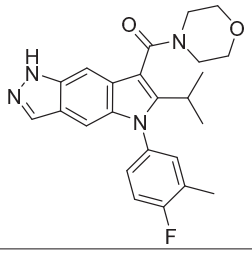
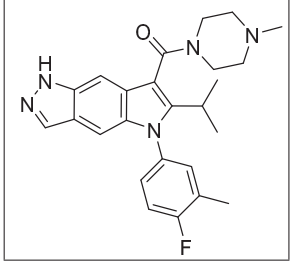
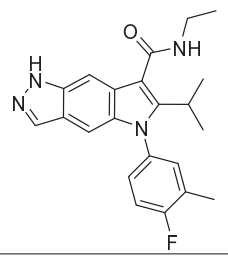
t es un número entero elegido de 0-3 y **p** es un número entero elegido de 0-3, siempre y cuando:

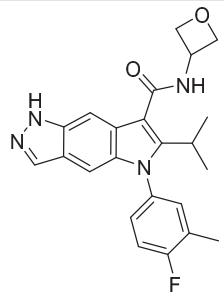
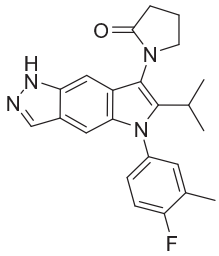
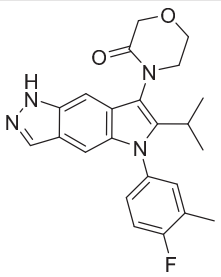
(i) si **t** es 0, entonces **p** es al menos 2; y

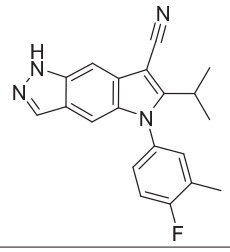
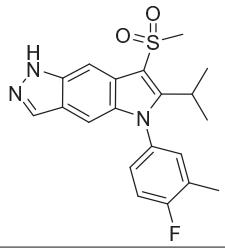
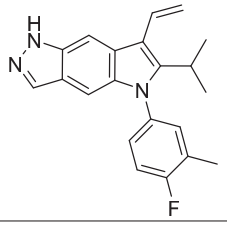
(ii) si **p** es 0, entonces **t** es al menos 2.

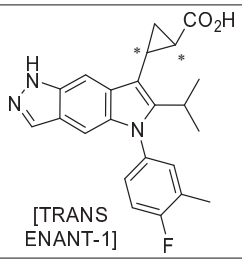
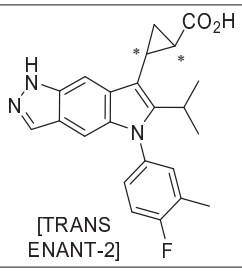
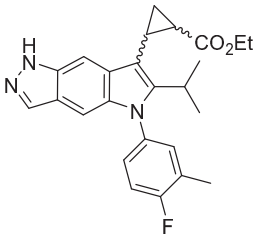
En algunas modalidades, el compuesto de la invención se selecciona de los Compuestos 1-215 representados en la Tabla 1. Una línea ondulada en un compuesto en la Tabla 1 (es decir, ~~~) representa un enlace entre dos átomos e indica una posición de estereoquímica mixta para una colección de moléculas, tales como una mezcla racémica, isómeros cis/trans o isómeros (*E*)/(*Z*). Un asterisco adyacente a un átomo (por ejemplo, ) en un compuesto de la Tabla 1, indica un centro estereogénico de un estereoisómero simple no asignado en la molécula. Un símbolo de libra (#) junto al átomo de carbono indica que el átomo de carbono se reemplaza con ^{13}C.

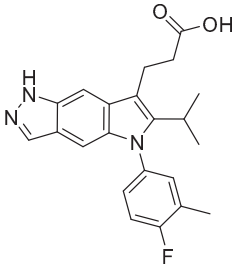
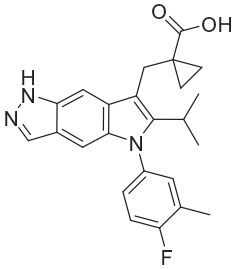
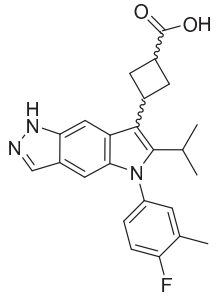
Tabla 1. Compuestos 1-215

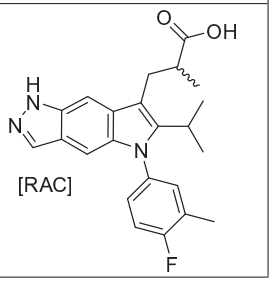
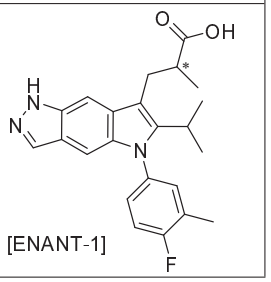
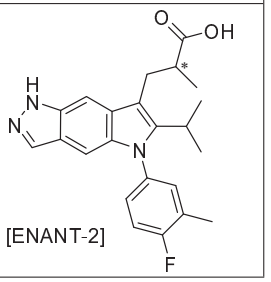
1	2	3
		
4	**5**	**6**
		

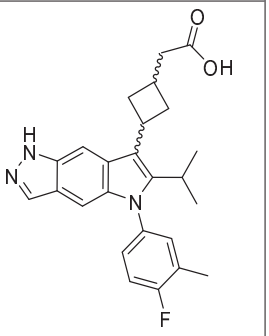
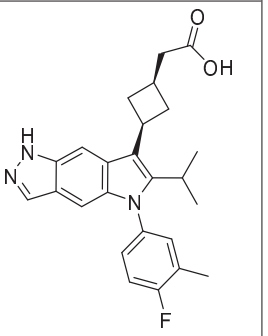
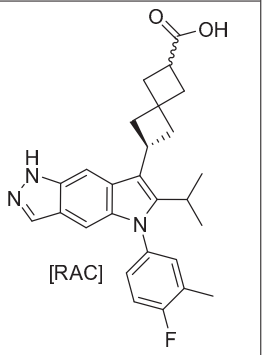
7	8	9
		

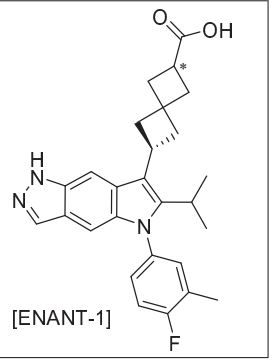
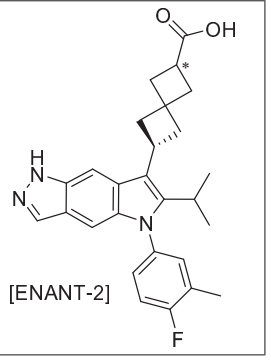
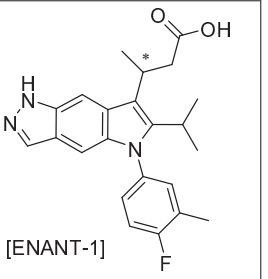
10	11	12
		

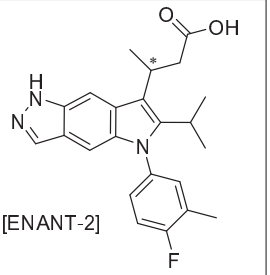
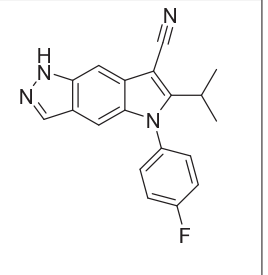
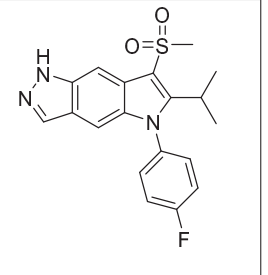
13	14	15
 [TRANS ENANT-1]	 [TRANS ENANT-2]	

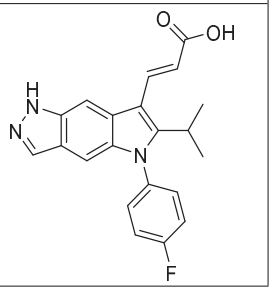
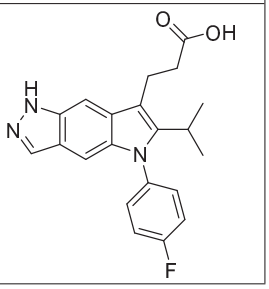
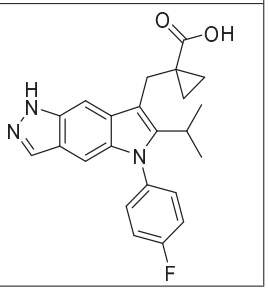
16	17	18
		

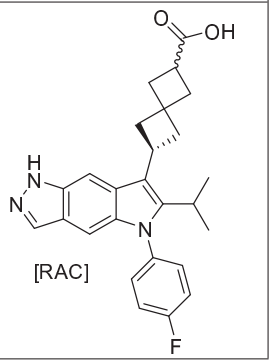
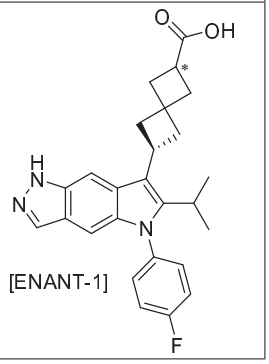
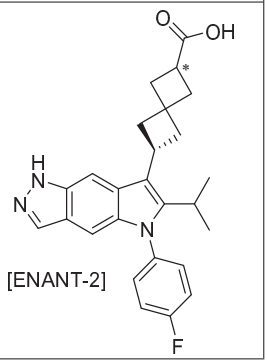
19	20	21
 [RAC]	 [ENANT-1]	 [ENANT-2]

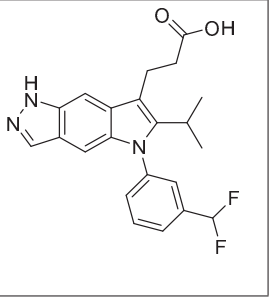
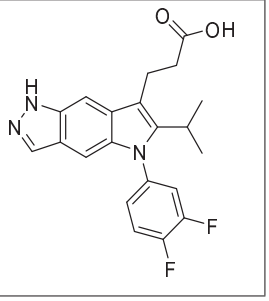
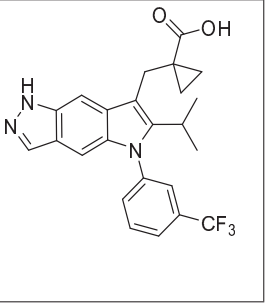
22	23	24
		 [RAC]

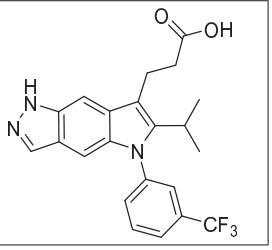
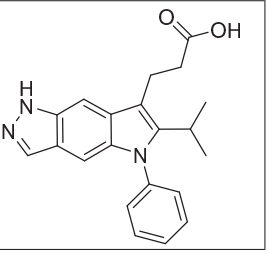
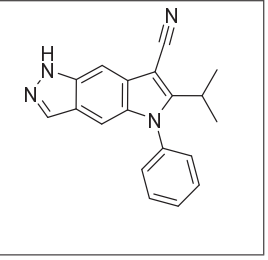
25	26	27
 [ENANT-1]	 [ENANT-2]	 [ENANT-1]

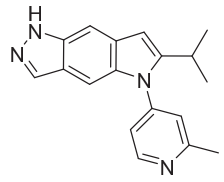
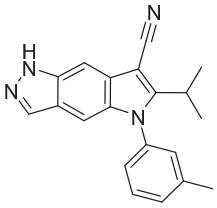
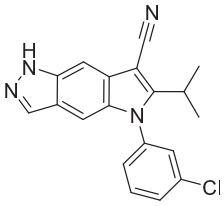
28	29	30
 [ENANT-2]		

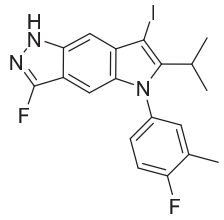
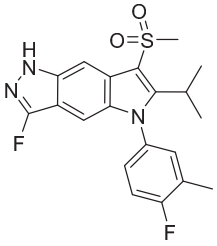
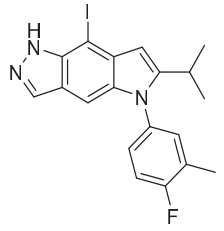
31	32	33
		

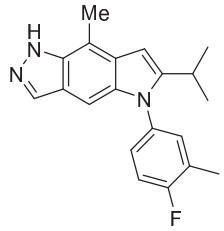
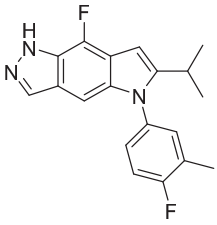
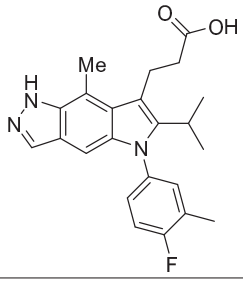
34	35	36
 [RAC]	 [ENANT-1]	 [ENANT-2]

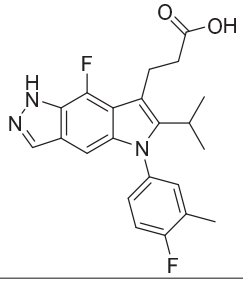
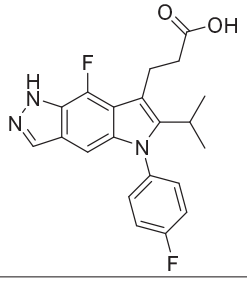
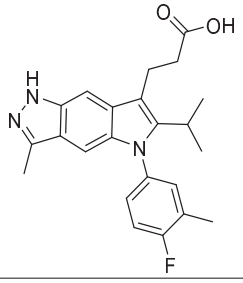
37	38	39
		

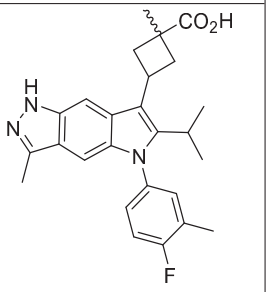
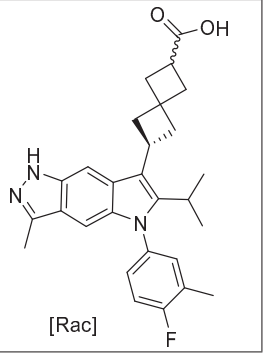
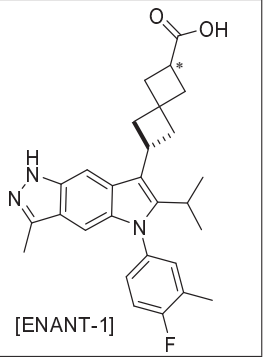
40	41	42
		

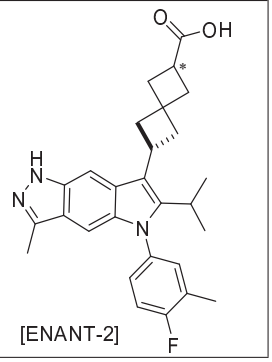
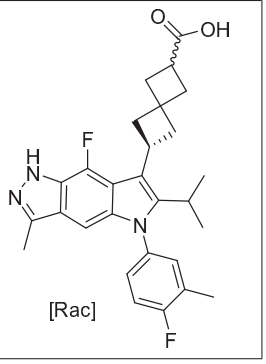
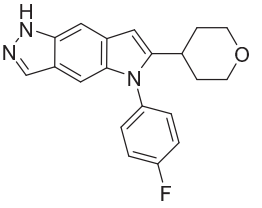
43	44	45
		

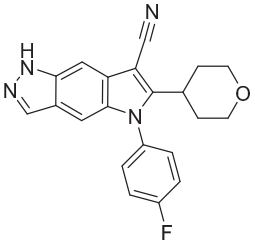
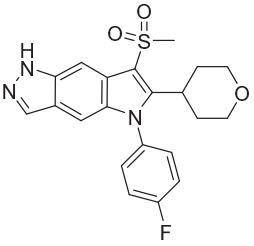
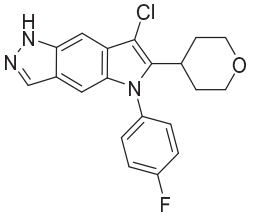
46	47	48
		

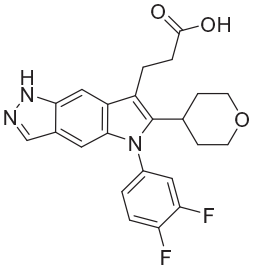
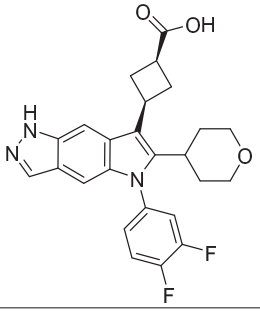
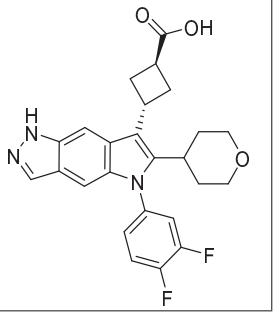
49	50	51
		

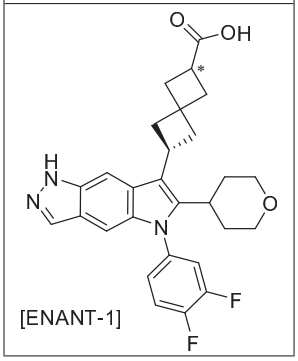
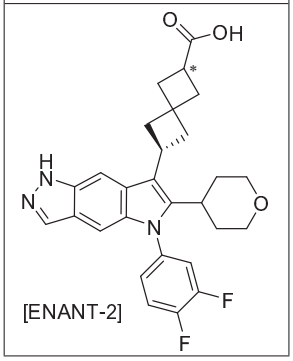
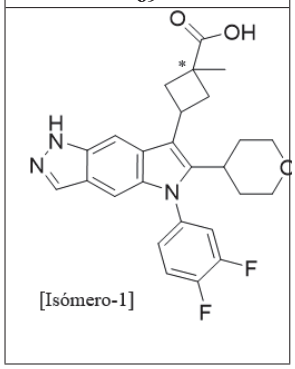
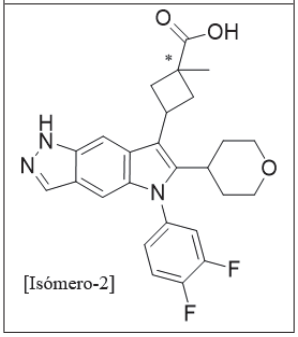
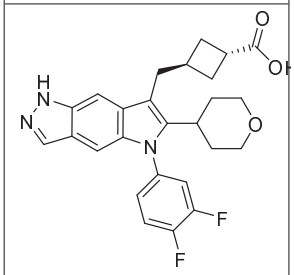
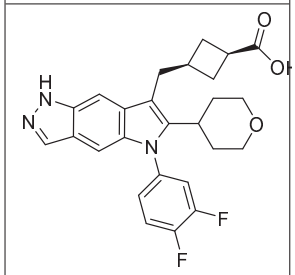
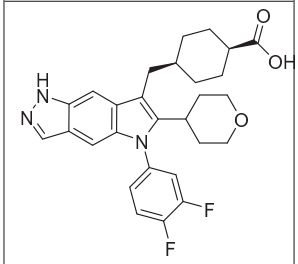
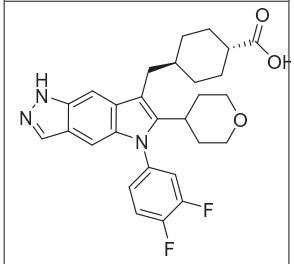
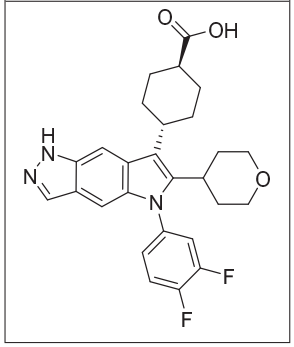
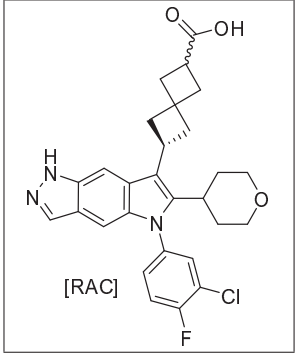
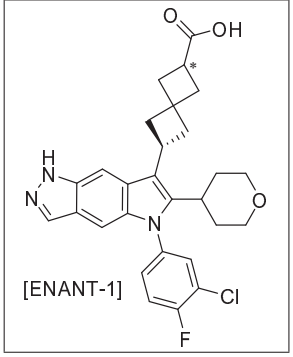
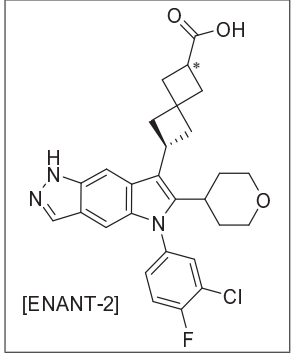
52	53	54
		

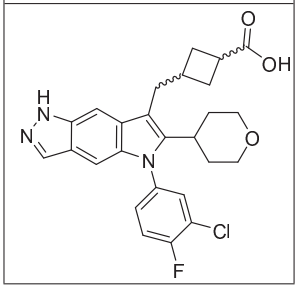
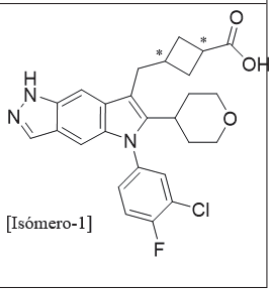
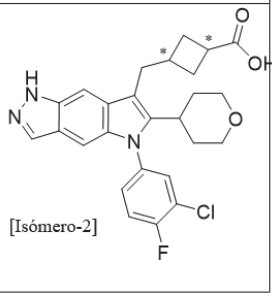
55	56	57
		
	[Rac]	[ENANT-1]

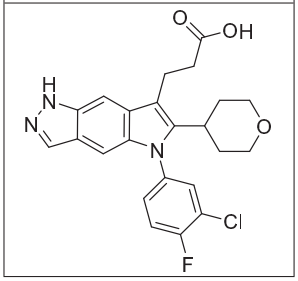
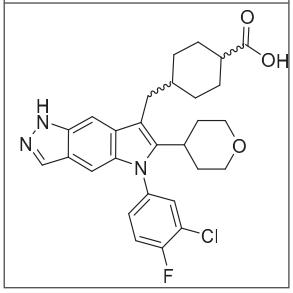
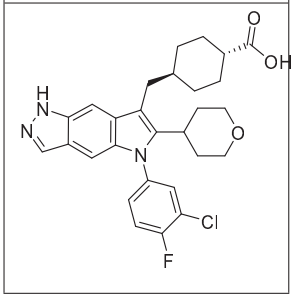
58	59	60
		
[ENANT-2]	[Rac]	

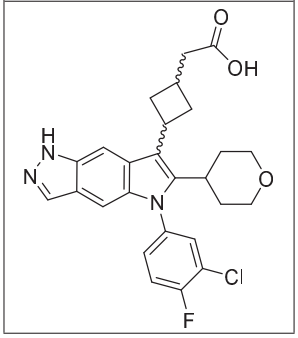
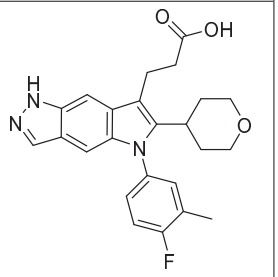
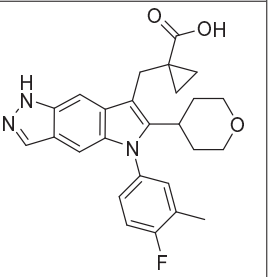
61	62	63
		

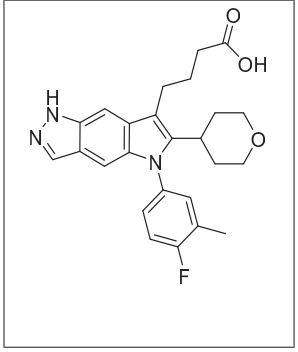
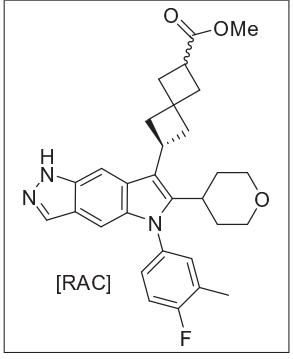
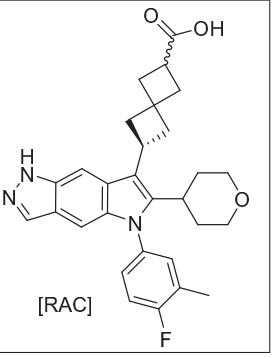
64	65	66
		

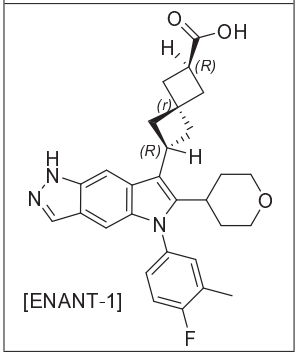
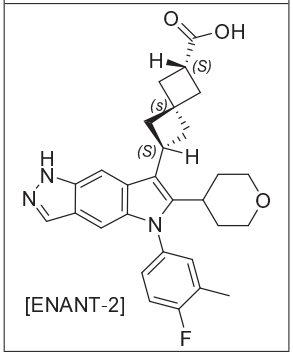
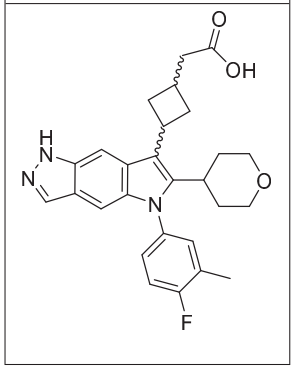
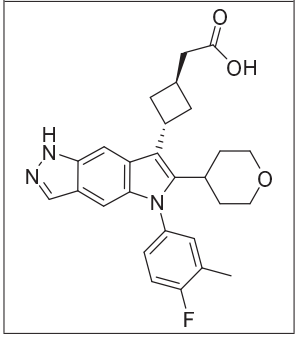
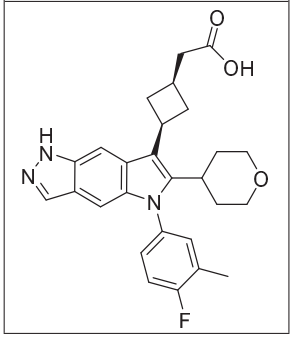
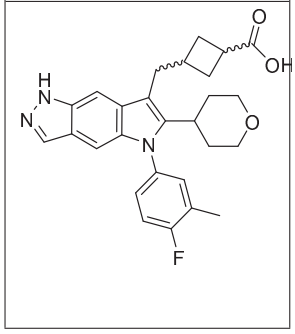
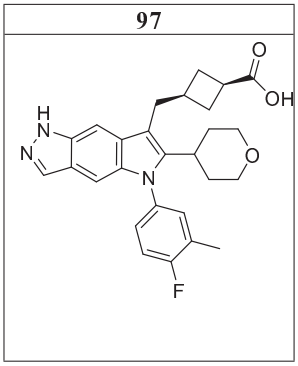
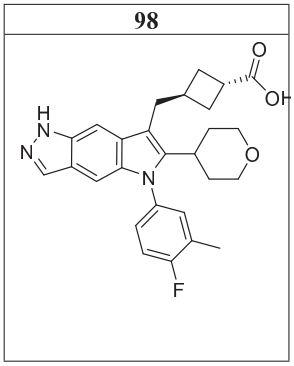
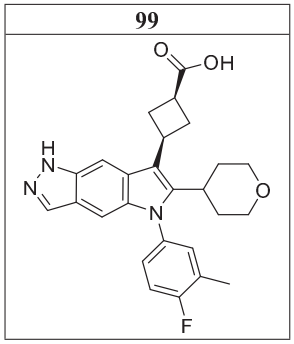
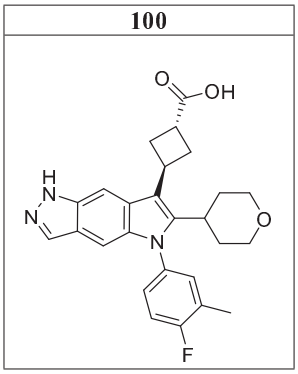
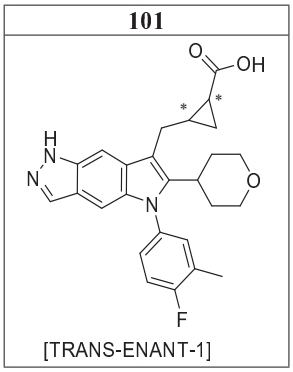
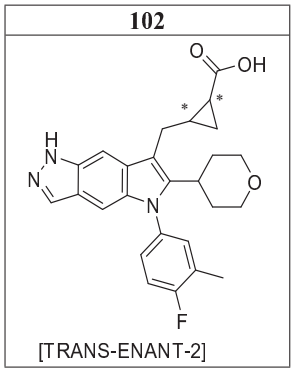
67	68	69
 [ENANT-1]	 [ENANT-2]	 [Isómero-1]
70	**71**	**72**
 [Isómero-2]		
73	**74**	**75**
		
76	**77**	**78**
 [RAC]	 [ENANT-1]	 [ENANT-2]

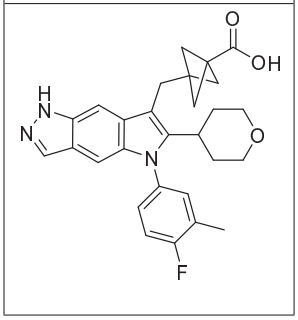
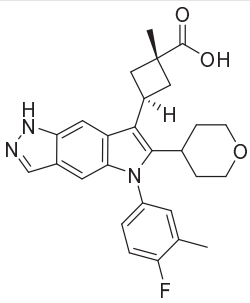
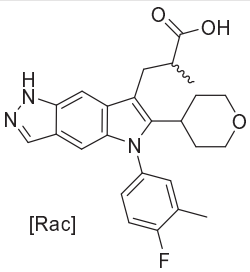
79	80	81
	 [Isómero-1]	 [Isómero-2]

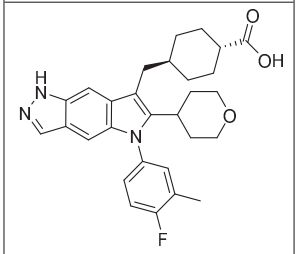
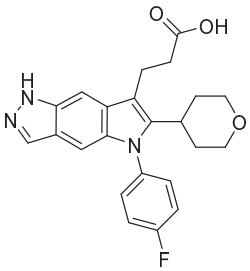
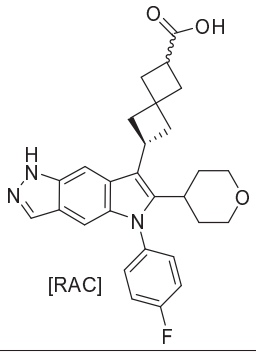
82	83	84
		

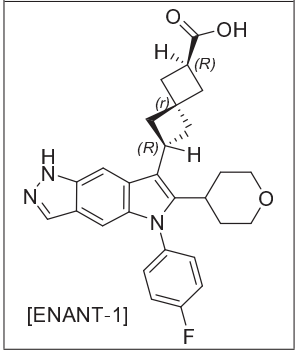
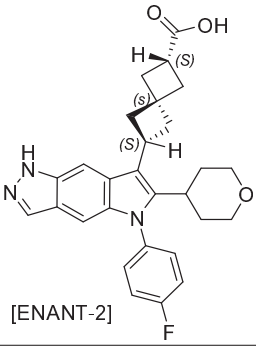
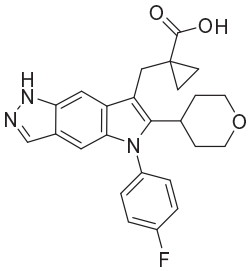
85	86	87
		

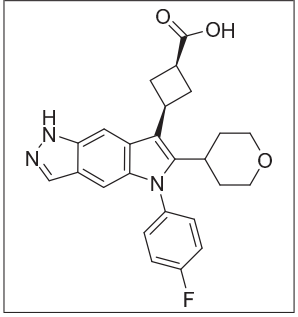
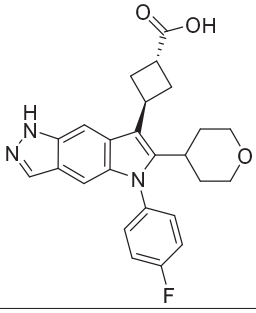
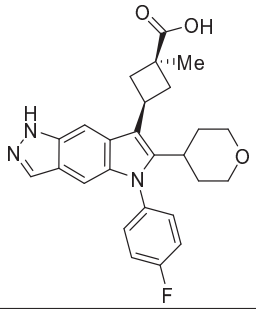
88	89	90
	 [RAC]	 [RAC]

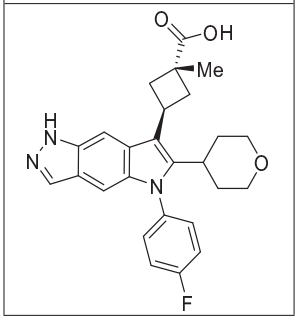
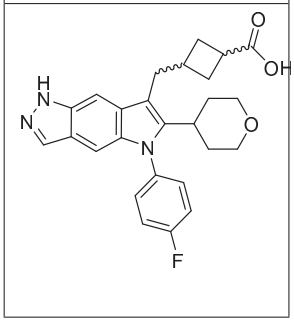
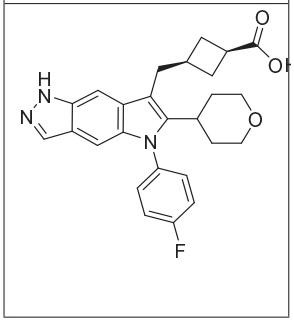
91	92	93
 [ENANT-1]	 [ENANT-2]	
94	**95**	**96**
		
97	**98**	**99**
		
100	**101**	**102**
	 [TRANS-ENANT-1]	 [TRANS-ENANT-2]

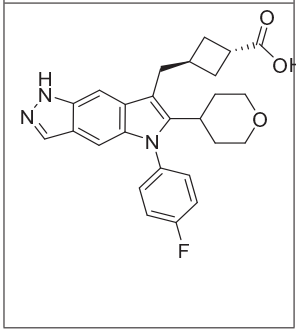
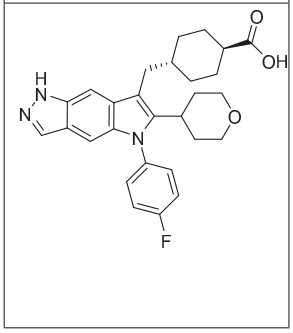
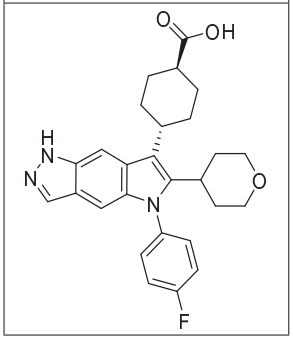
103	104	105
		 [Rac]

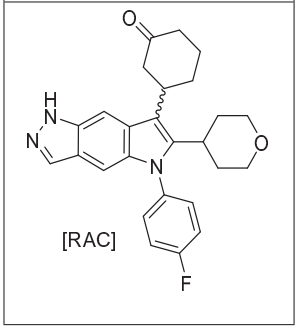
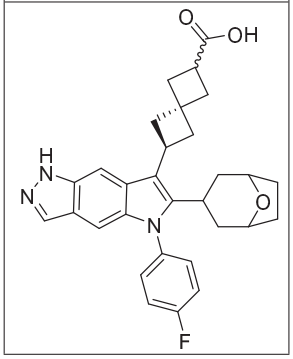
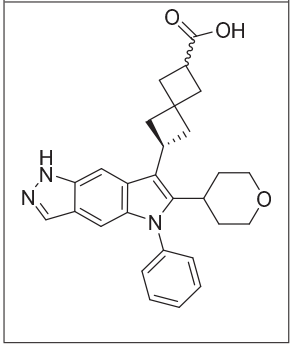
106	107	108
		 [RAC]

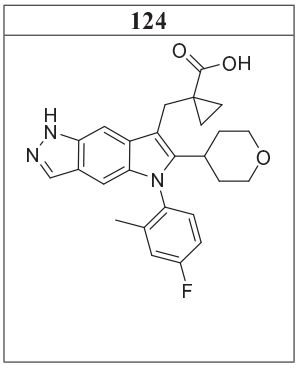
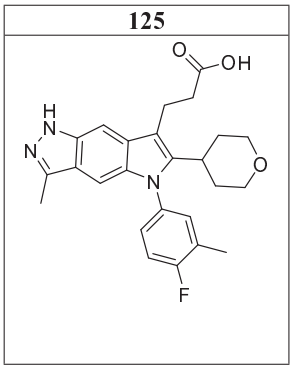
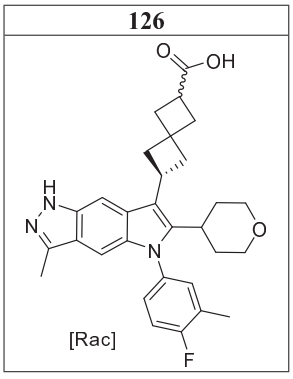
109	110	111
 [ENANT-1]	 [ENANT-2]	

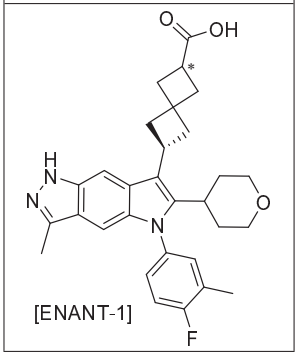
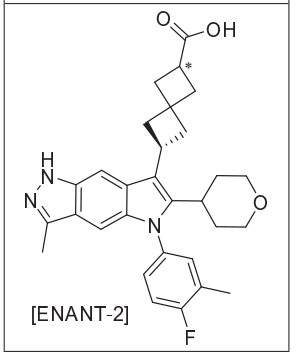
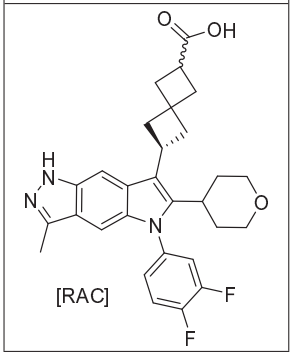
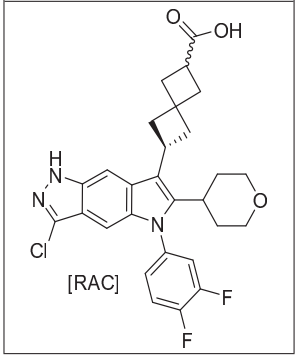
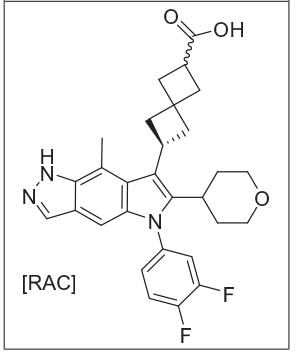
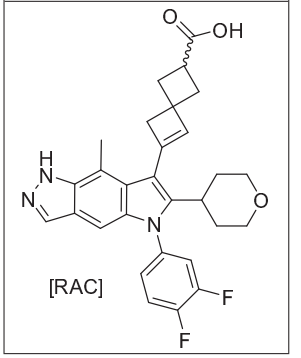
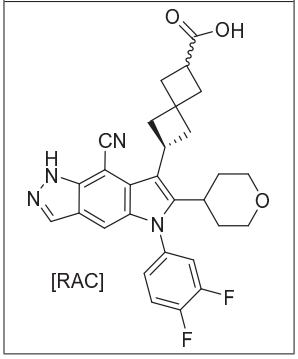
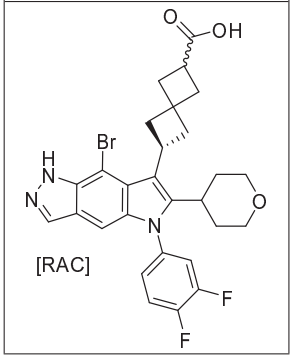
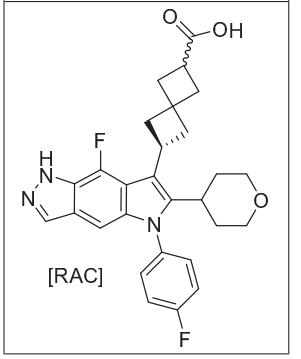
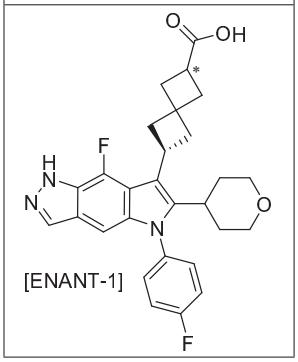
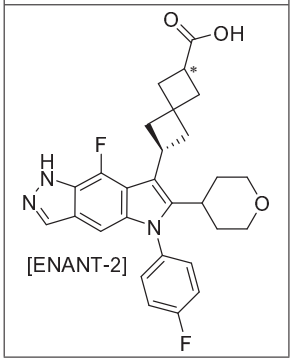
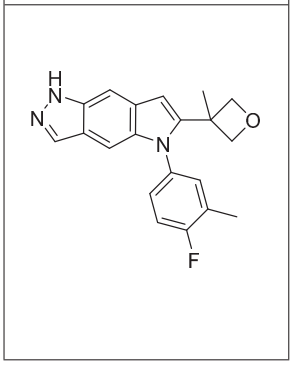
112	113	114
		

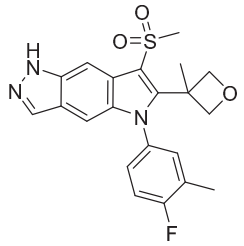
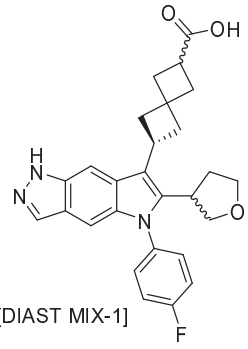
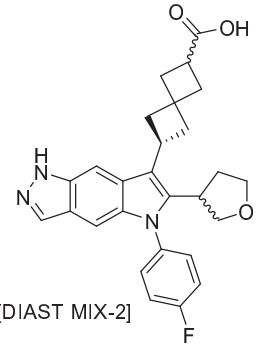
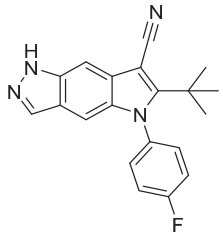
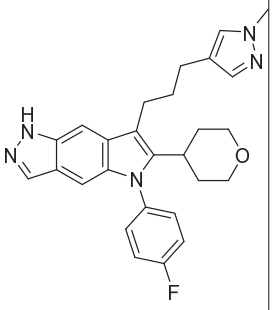
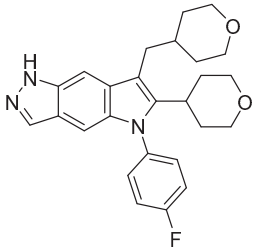
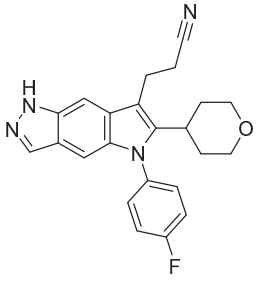
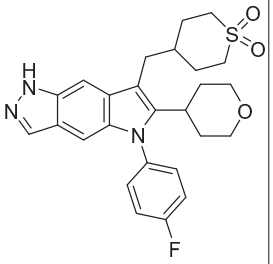
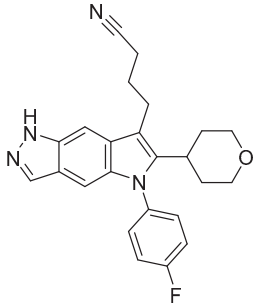
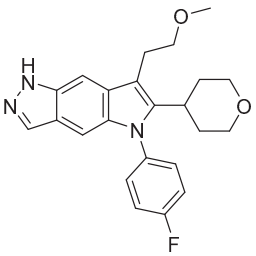
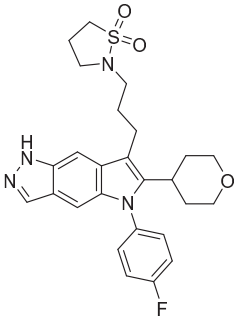
115	116	117
		

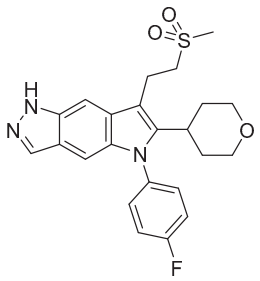
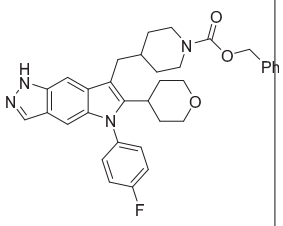
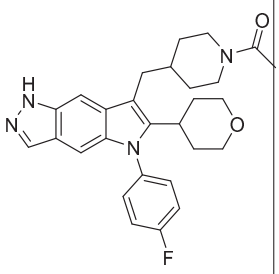
118	119	120
		

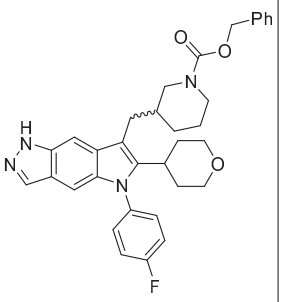
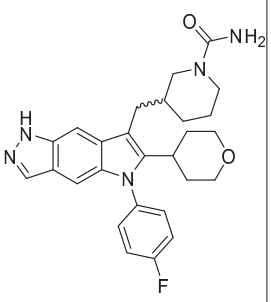
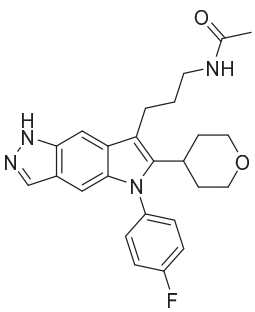
121	122	123
		

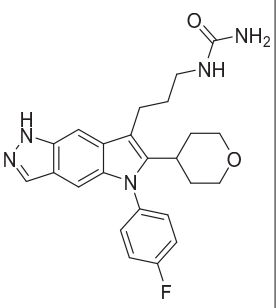
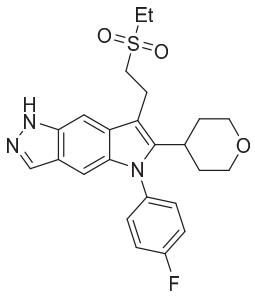
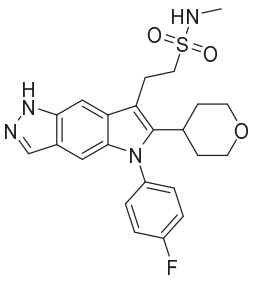
124	125	126
		

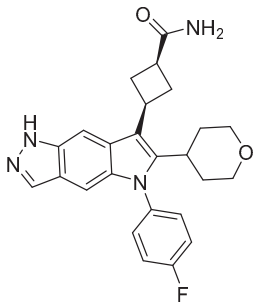
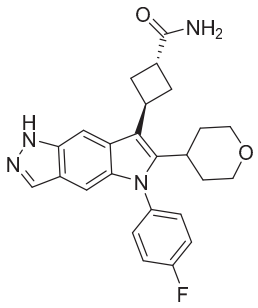
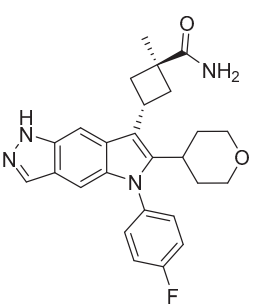
127	128	129
 [ENANT-1]	 [ENANT-2]	 [RAC]
130	**131**	**132**
 [RAC]	 [RAC]	 [RAC]
133	**134**	**135**
 [RAC]	 [RAC]	 [RAC]
136	**137**	**138**
 [ENANT-1]	 [ENANT-2]	

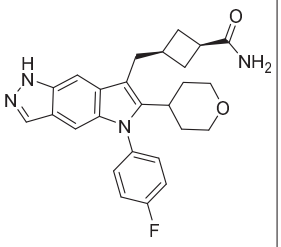
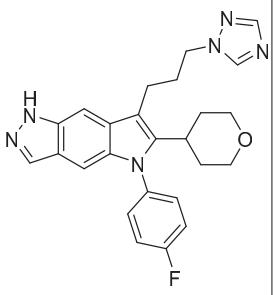
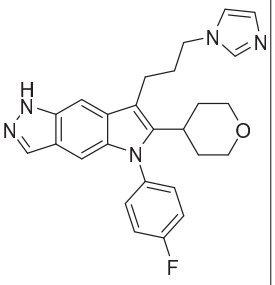
139	140	141
		 [DIAST MIX-1]
142	**143**	**144**
 [DIAST MIX-2]		
145	**146**	**147**
		
148	**149**	**150**
		

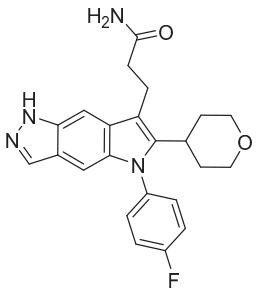
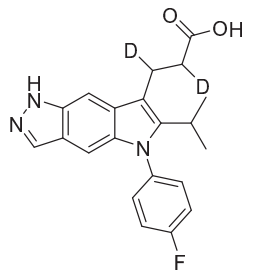
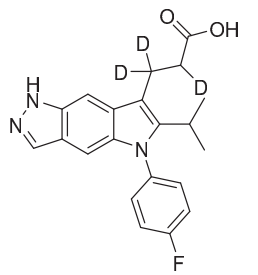
151	152	153
		

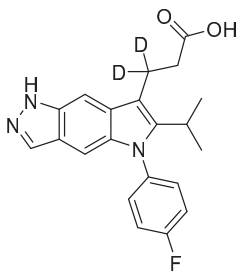
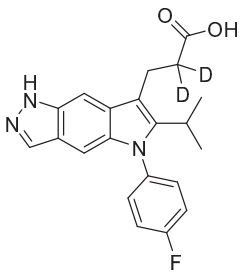
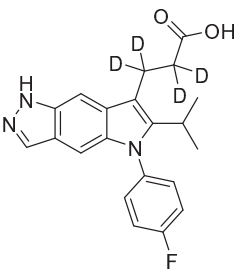
154	155	156
		

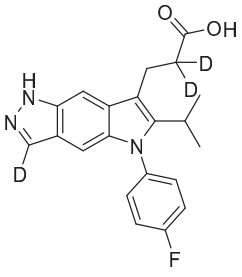
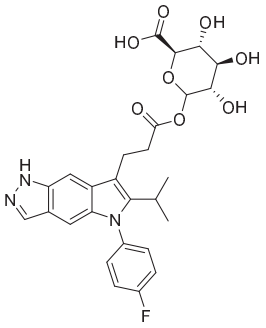
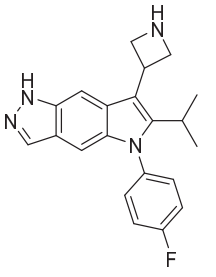
157	158	159
		

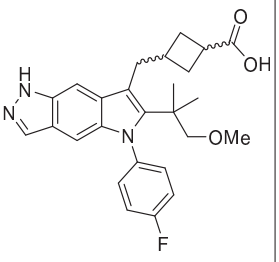
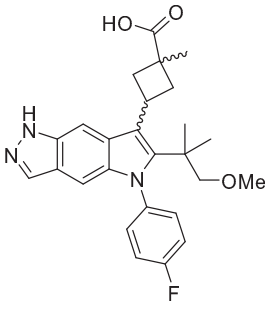
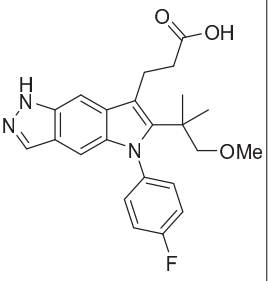
160	161	162
		

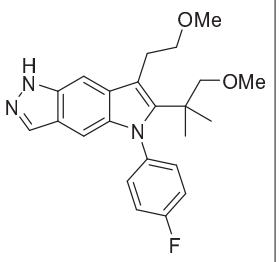
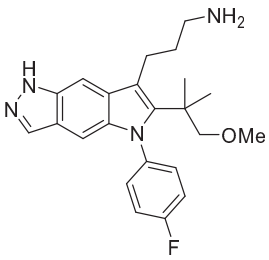
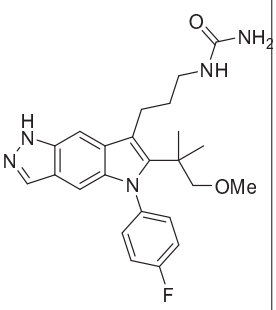
163	164	165
		

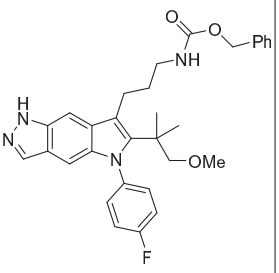
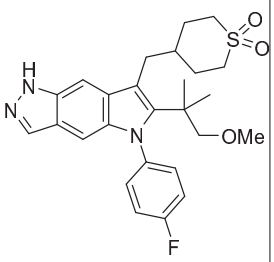
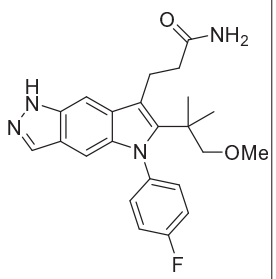
166	167	168
		

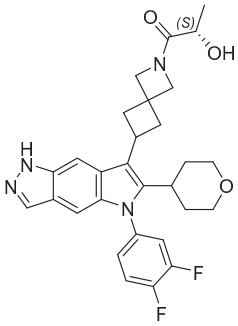
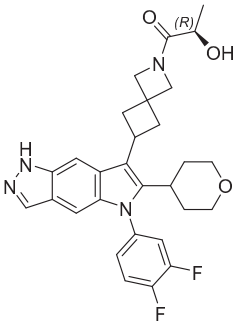
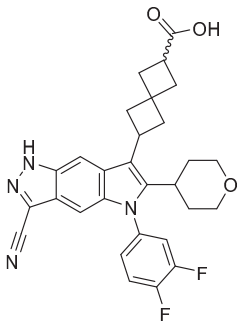
169	170	171
		

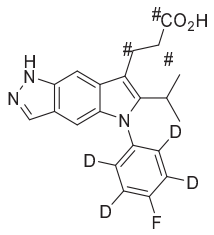
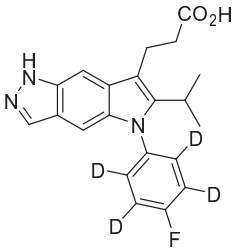
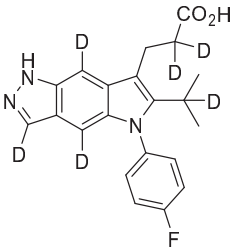
172	173	174
		

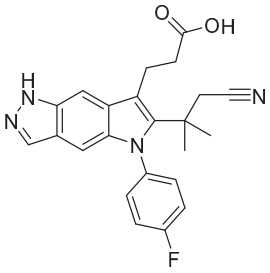
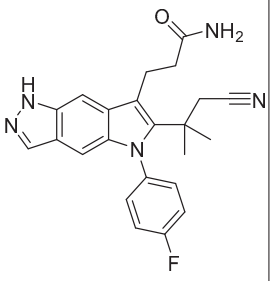
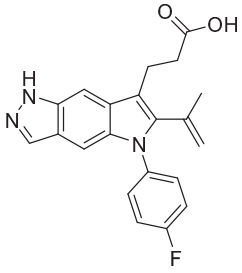
175	176	177
		

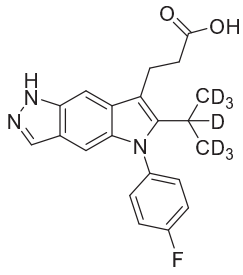
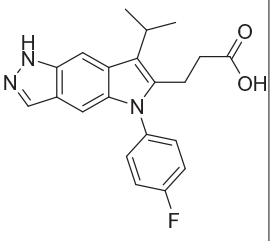
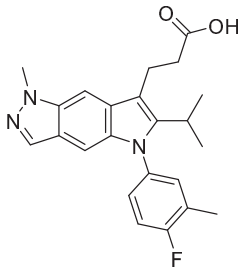
178	179	180
		

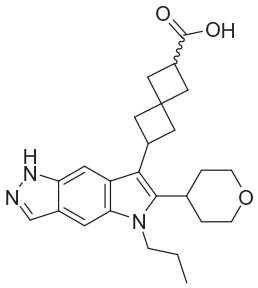
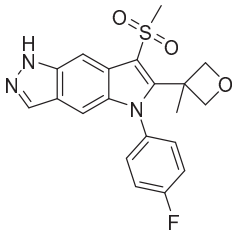
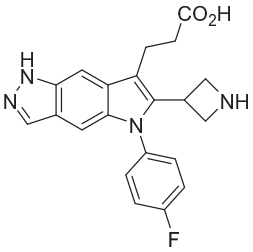
181	182	183
		

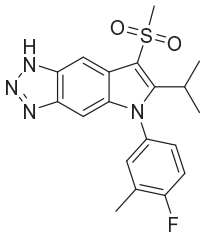
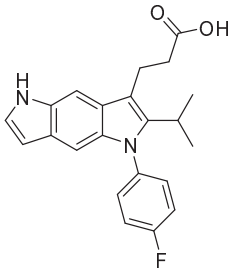
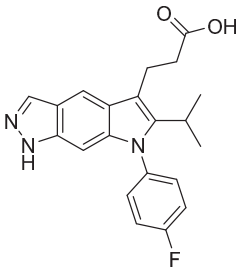
184	185	186
		

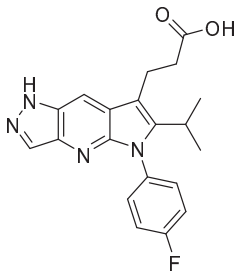
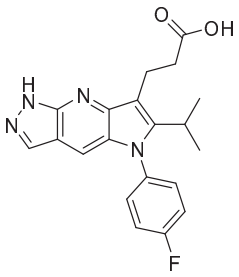
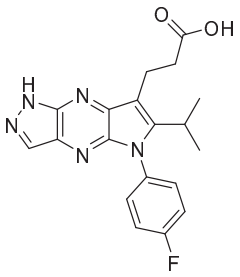
187	188	189
		

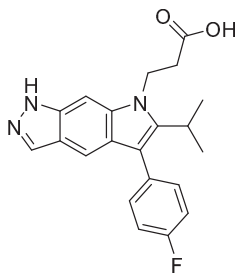
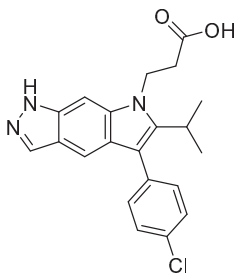
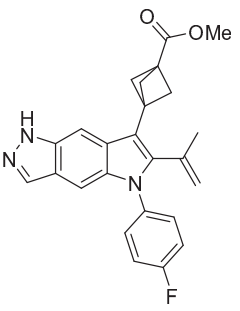
190	191	192
		

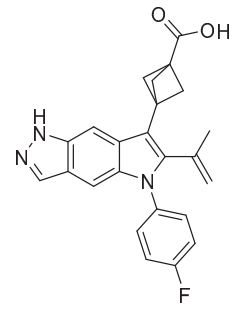
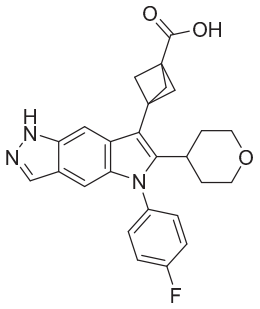
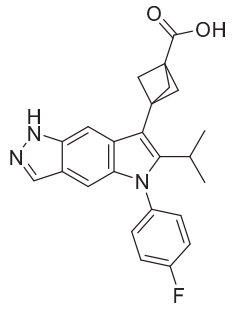
193	194	195
		

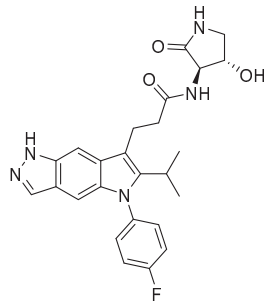
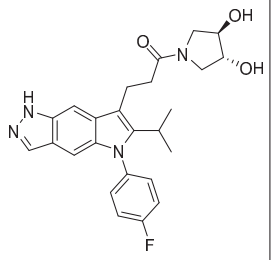
196	197	198
		

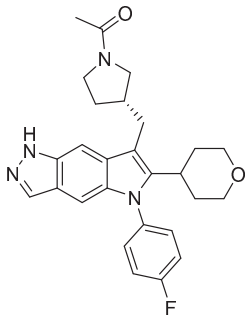
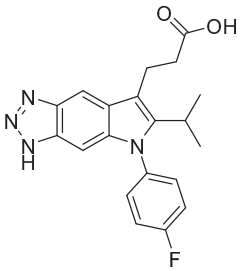
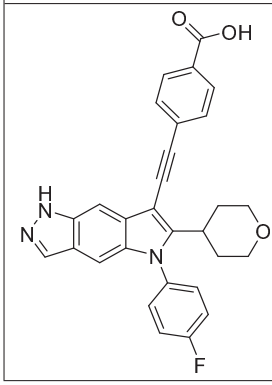
199	200	201
		

202	203	204
		

205	206	207
		

208	209	210
		

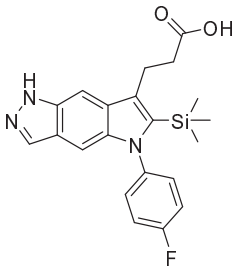
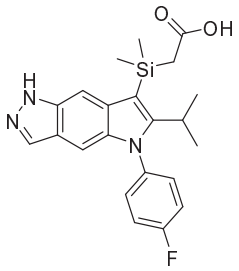
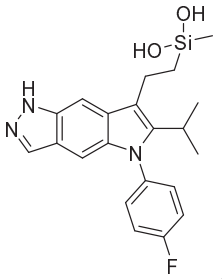
211	212
	

213	214	215
		

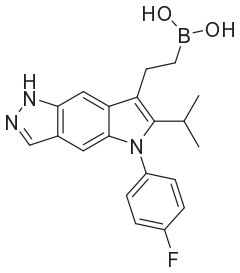
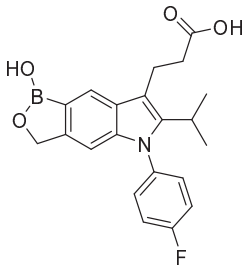
Algunas modalidades de la invención incluyen derivados de los Compuestos 1-215 o compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III**. En algunas modalidades, los derivados son derivados de silicio en los que al menos un átomo de carbono en un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215 o compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** se ha reemplazado por silicio. En algunas modalidades, los derivados son derivados de boro, en los que al menos un átomo de carbono en un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215 o compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** se ha reemplazado por boro. En otras modalidades, los derivados son derivados de fosfato, en los que al menos un átomo de carbono en un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215 o compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** se ha reemplazado por fósforo. Debido a que las propiedades generales del silicio, boro y fósforo son similares a las del carbono, el reemplazo del carbono por silicio, boro o fósforo puede dar como resultado compuestos con actividad biológica similar a un compuesto original que contiene carbono.

En algunas modalidades, el derivado es un derivado de silicio en el que un átomo de carbono en un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215 o compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** se ha reemplazado por silicio. En otras modalidades, dos átomos de carbono se han reemplazado por silicio. El carbono reemplazado por silicio puede ser un carbono no aromático. En algunas modalidades, un átomo de carbono cuaternario de un resto de terc-butilo, tal como en el Compuesto 215, puede reemplazarse por silicio. En algunas modalidades, los derivados de silicio de la invención pueden incluir uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por deuterio. Por ejemplo, uno o más hidrógenos de un resto terc-butilo en donde el carbono se ha reemplazado por silicio, pueden reemplazarse por deuterio. En otras modalidades, un derivado de silicio de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215 o de los compuestos de **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II** y **III** puede tener silicio incorporado en un anillo heterocíclico.

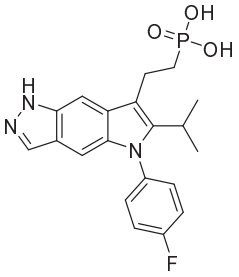
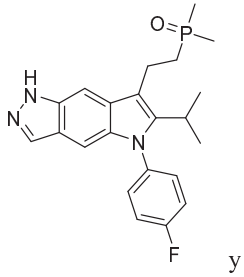
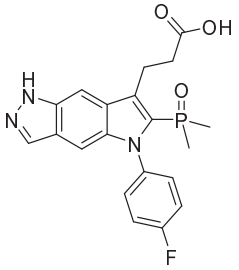
En algunas modalidades, los ejemplos de derivados de silicio de los Compuestos 1-215 o de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II y III** incluyen los siguientes compuestos:


,

y

.

En algunas modalidades, los ejemplos de derivados de boro de los Compuestos 1-215 o de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II y III** incluyen los siguientes compuestos:


y

.

En algunas modalidades, los ejemplos de derivados de fosfato de los Compuestos 1-215 o de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II y III** incluyen los siguientes compuestos:


,

y

.

Formas sólidas de los compuestos

En algunas modalidades, el Compuesto 32 es un sólido amorfo. En algunas modalidades, el Compuesto 32 es un sólido cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 32 tiene forma de Forma cristalina A, Forma cristalina B, Forma cristalina C, sal monoclorhidrato del Compuesto 32, sal hemiclorhidrato hemihidratada del Compuesto 32, solvato de etanol del Compuesto 32 o una mezcla de cualesquiera dos o más de los anteriores.

En algunas modalidades, el Compuesto 32 es un sólido cristalino que consiste de la Forma cristalina A y la Forma cristalina C. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 1 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 2 % al 99 % de la Forma

cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 5 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 10 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 15 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 20 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 25 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 30 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 35 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 45 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 50 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 55 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 60 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 65 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 70 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 75 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 80 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 85 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 90 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 95 % al 99 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino.

En algunas modalidades, el sólido cristalino del Compuesto 32 consiste en 1 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 2 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 5 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 10 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas

modalidades, el sólido cristalino consiste en 15 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 20 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 25 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 30 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 35 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 45 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 50 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 55 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 60 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 65 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 70 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 75 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 80 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 85 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 90 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino consiste en 95 % al 99 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino.

En algunas modalidades, el Compuesto 32 es un sólido cristalino que comprende del 60 % al 99,9 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino y del 0,1 % al 40 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende del 70 % al 95 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino y del 5 % al 30 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende del 80 % al 90 % de la Forma cristalina A con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino y del 10 % al 20 % de la Forma cristalina C con relación al peso total del Compuesto 32 sólido cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 32 tiene forma de Forma cristalina A. En algunas modalidades, el Compuesto 32 tiene forma de Forma cristalina A sustancialmente pura. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X

de polvo sustancialmente similar al de la FIGURA 7. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 10,9 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2.

En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos cuatro valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos cinco valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos seis valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos siete valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2.

En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos ocho valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos nueve valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos diez valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2,

21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos once valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos doce valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos trece valores de dos-theta seleccionados de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos catorce valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos quince valores de dos-theta seleccionados de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dieciséis valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos diecisiete valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dieciocho valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos diecinueve valores de dos-theta elegidos de 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2,

13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 20,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2 dos-theta. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos una señal adicional a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos dos señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos tres señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos cuatro señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos cinco señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos seis señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos siete señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2,

18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos ocho señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos nueve señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos diez señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos once señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos doce señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos trece señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos catorce señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2 y al menos quince señales

adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 20,4 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 29,3 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 24,7 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 13,8 ± 0,2, 10,9 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 28,5 ± 0,2, 26,8 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 10,2 ± 0,2 dos-theta.

En algunas modalidades, la Forma cristalina A tiene una celda unitaria de monocristal caracterizada como sigue:

Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a (Å)	9,3 ± 0,1
b (Å)	22,8 ± 0,1
c (Å)	8,6 ± 0,1
α (°)	90 ± 0,1
β (°)	94,7 ± 0,1
γ (°)	90 ± 0,1
V ($Å^3$)	1813,5 ± 0,2
Z/Z'	4/1

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una composición que comprende el Compuesto 32 en la Forma cristalina A sustancialmente pura. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una composición que comprende al menos un compuesto activo que consiste esencialmente en el Compuesto 32 en la Forma cristalina A.

En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por una DSC sustancialmente similar al de la FIGURA 11. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por una DSC que tiene un punto de fusión a 234 °C.

En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos un valor de ppm elegido de 137,1 ± 0,2, 131,4 ± 0,2, 121,7 ± 0,2, 107,6 ± 0,2 y 98,8 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos dos valores de ppm elegidos de 137,1 ± 0,2, 131,4 ± 0,2, 121,7 ± 0,2, 107,6 ± 0,2 y 98,8 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos tres valores de ppm elegidos de 137,1 ± 0,2, 131,4 ± 0,2, 121,7 ± 0,2, 107,6 ± 0,2 y 98,8 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos cuatro valores de ppm elegidos de 137,1 ± 0,2, 131,4 ± 0,2, 121,7 ± 0,2, 107,6 ± 0,2 y 98,8 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a 137,1 ± 0,2, 131,4 ± 0,2, 121,7 ± 0,2, 107,6 ± 0,2 y 98,8 ± 0,2 ppm.

En algunas modalidades, la Forma cristalina A se caracteriza por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -109,8 ± 0,2 ppm.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción la Forma cristalina B del Compuesto 32. En algunas modalidades, la Forma cristalina B está en una forma sustancialmente pura. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la FIGURA 13. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 7,8 ± 0,2, 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2, 16,0 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2.

En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos una señal adicional a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos dos señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos una señal adicional a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos cuatro señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos cinco señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos seis señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2.

En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos siete señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7

± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos ocho señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos nueve señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos diez señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos once señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2 y al menos once señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2, 20,7 ± 0,2, 21,3 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 9,9 ± 0,2, 22,7 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 19,0 ± 0,2 y 27,6 ± 0,2 dos-theta.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una composición que comprende la Forma cristalina B del compuesto 32. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una composición que comprende el Compuesto 32 en Forma cristalina B sustancialmente pura. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una composición que comprende al menos un compuesto activo que consiste esencialmente en el Compuesto 32 en la Forma cristalina B.

En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por una DSC sustancialmente similar a la de la FIGURA 17. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por una DSC que tiene un punto de fusión a 246 ºC.

En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos tres valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y

23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos cuatro valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos cinco valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos seis valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos siete valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos ocho valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos nueve valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos diez valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos once valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos doce valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos trece valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2,

130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos catorce valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos quince valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos dieciséis valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos diecisiete valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos dieciocho ppm valores elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm.

En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -112,0 ± 0,2 y/o -117,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina B se caracteriza por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -112,0 ± 0,2 y -117,6 ± 0,2 ppm.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción la Forma cristalina C del Compuesto 32. En algunas modalidades, la Forma cristalina C está en una forma sustancialmente pura. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la FIGURA 18. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 13,1 ± 0,2, 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2, 17,0 ± 0,2 y 18,1 ± 0,2.

En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos una señal adicional a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ±

0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos una señal adicional a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos dos señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos tres señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos cuatro señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos cinco señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos seis señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos siete señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos ocho señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos nueve señales

adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos diez señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos once señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos doce señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 y al menos trece señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2, 17,0 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2 dos-theta.

En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos una señal adicional a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos una señal adicional a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos dos señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal en 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos tres señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2,

21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos cuatro señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos cinco señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos seis señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos siete señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos ocho señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos nueve señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos diez señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos once señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos doce señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un

difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2 dos-theta y al menos trece señales adicionales a valores de dos-theta elegidos de 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2, 17,0 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 13,1 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 28,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,2 ± 0,2 y 15,6 ± 0,2 dos-theta.

En algunas modalidades, la Forma cristalina C tiene una celda unitaria de monocristal caracterizada como sigue:

Sistema de cristal	Ortorrómbica
Grupo espacial	Pbca
a (Å)	23,0 ± 0,1
b (Å)	8,5 ± 0,1
c (Å)	37,6 ± 0,1
α (°)	90 ± 0,1
β (°)	90 ± 0,1
γ (°)	90 ± 0,1
V (Å^3)	7349,7 ± 0,2
Z/Z′	6/2

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una composición que comprende la Forma cristalina C del compuesto 32. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una composición que comprende el Compuesto 32 en la Forma cristalina C sustancialmente pura. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una composición que comprende al menos un compuesto activo que consiste esencialmente en el Compuesto 32 en la Forma cristalina C.

En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por una DSC sustancialmente similar al de la FIGURA 22. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por una DSC que tiene un punto de fusión a 239 °C.

En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos tres valores de ppm elegidos de 140,0 ± 0,2, 137,5 ± 0,2, 135,6 ± 0,2, 133,7 ± 0,2, 122,1 ± 0,2, 121,4 ± 0,2, 108,1 ± 0,2, 99,2 ± 0,2, 95,5 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 20,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos cuatro valores de ppm elegidos de 140,0 ± 0,2, 137,5 ± 0,2, 135,6 ± 0,2, 133,7 ± 0,2, 122,1 ± 0,2, 121,4 ± 0,2, 108,1 ± 0,2, 99,2 ± 0,2, 95,5 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 20,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos cinco valores de ppm elegidos de 140,0 ± 0,2, 137,5 ± 0,2, 135,6 ± 0,2, 133,7 ± 0,2, 122,1 ± 0,2, 121,4 ± 0,2, 108,1 ± 0,2, 99,2 ± 0,2, 95,5 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 20,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos seis valores de ppm elegidos de 140,0 ± 0,2, 137,5 ± 0,2, 135,6 ± 0,2, 133,7 ± 0,2, 122,1 ± 0,2, 121,4 ± 0,2, 108,1 ± 0,2, 99,2 ± 0,2, 95,5 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 20,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos siete valores de ppm elegidos de 140,0 ± 0,2, 137,5 ± 0,2, 135,6 ± 0,2, 133,7

± 0,2, 122,1 ± 0,2, 121,4 ± 0,2, 108,1 ± 0,2, 99,2 ± 0,2, 95,5 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 20,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos ocho valores de ppm elegidos de 140,0 ± 0,2, 137,5 ± 0,2, 135,6 ± 0,2, 133,7 ± 0,2, 122,1 ± 0,2, 121,4 ± 0,2, 108,1 ± 0,2, 99,2 ± 0,2, 95,5 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 20,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos nueve valores de ppm elegidos de 140,0 ± 0,2, 137,5 ± 0,2, 135,6 ± 0,2, 133,7 ± 0,2, 122,1 ± 0,2, 121,4 ± 0,2, 108,1 ± 0,2, 99,2 ± 0,2, 95,5 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 20,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos diez valores de ppm elegidos de 140,0 ± 0,2, 137,5 ± 0,2, 135,6 ± 0,2, 133,7 ± 0,2, 122,1 ± 0,2, 121,4 ± 0,2, 108,1 ± 0,2, 99,2 ± 0,2, 95,5 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 20,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos once valores de ppm elegidos de 140,0 ± 0,2, 137,5 ± 0,2, 135,6 ± 0,2, 133,7 ± 0,2, 122,1 ± 0,2, 121,4 ± 0,2, 108,1 ± 0,2, 99,2 ± 0,2, 95,5 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 20,6 ± 0,2 ppm.

En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -109,3 ± 0,2 y/o -112,4 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma cristalina C se caracteriza por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -109,3 ± 0,2 y -112,4 ± 0,2 ppm.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32 y la Forma cristalina C del Compuesto 32. En algunas modalidades, la composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32 y la Forma cristalina C del Compuesto 32 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,0 ± 0,2 y 20,3 ± 0,2. En algunas modalidades, la composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32 y la Forma cristalina C del Compuesto 32 se caracteriza por una DSC sustancialmente similar a la de la FIGURA 5. En algunas modalidades, la composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32 y la Forma cristalina C del Compuesto 32 se caracteriza por una DSC que tiene un punto de fusión a 237 ºC.

En algunas modalidades, la composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32 y la Forma cristalina C del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos tres valores de ppm elegidos de 140,1 ± 0,2, 137,2 ± 0,2, 131,5 ± 0,2, 121,8 ± 0,2, 107,7 ± 0,2 y 98,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32 y la Forma cristalina C del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos cuatro valores de ppm elegidos de 140,1 ± 0,2, 137,2 ± 0,2, 131,5 ± 0,2, 121,8 ± 0,2, 107,7 ± 0,2 y 98,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32 y la Forma cristalina C del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos cinco valores de ppm elegidos de 140,1 ± 0,2, 137,2 ± 0,2, 131,5 ± 0,2, 121,8 ± 0,2, 107,7 ± 0,2 y 98,9 ± 0,2 ppm. En algunas

modalidades, la composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32 y la Forma cristalina C del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos seis valores de ppm elegidos de 140,1 ± 0,2, 137,2 ± 0,2, 131,5 ± 0,2, 121,8 ± 0,2, 107,7 ± 0,2 y 98,9 ± 0,2 ppm.

En algunas modalidades, la composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32 y la Forma cristalina C del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -109,7 ± 0,2 y/o -112,5 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32 y la Forma cristalina C del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -109,7 ± 0,2 y -112,5 ± 0,2 ppm.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción la sal monoclorhidrato del Compuesto 32. En algunas modalidades, la sal monoclorhidrato del Compuesto 32 es un sólido cristalino que comprende más de una forma en estado sólido. En algunas modalidades, la sal monoclorhidrato del Compuesto 32 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la FIGURA 29. En algunas modalidades, la sal 1 monoclorhidrato del Compuesto 32 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 17,8 ± 0,2, 20,2 ± 0,2 y 23,8 ± 0,2. En algunas modalidades, la sal monoclorhidrato del Compuesto 32 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 9,3 ± 0,2, 13,6 ± 0,2, 17,8 ± 0,2, 20,2 ± 0,2 y 23,8 ± 0,2.

En algunas modalidades, la sal monoclorhidrato del Compuesto 32 tiene forma de una forma monocristalina que tiene una celda unitaria de monocristal caracterizada como sigue:

Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
a (Å)	12,2 ± 0,1
b (Å)	18,6 ± 0,1
c (Å)	18,0 ± 0,1
α (°)	90 ± 0,1
β (°)	102,0 ± 0,1
γ (°)	90 ± 0,1
V (Å^3)	3985 ± 0,2
Z/Z'	2/2

En algunas modalidades, la sal monoclorhidrato del Compuesto 32 se caracteriza por una DSC sustancialmente similar a al menos una DSC de la FIGURA 30. En algunas modalidades, la sal monoclorhidrato del Compuesto 32 se caracteriza por una DSC que tiene al menos una endotermia a ~ 226 °C y al menos una endotermia a ~ 245 °C.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una sal hemiclorhidrato hemihidratada del Compuesto 32. En algunas modalidades, el hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 es un sólido cristalino que comprende más de una forma en estado sólido. En algunas modalidades, el hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 está en una forma sustancialmente pura. En algunas modalidades, el hemiclorhidrato hemihidratado del

Compuesto 32 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la FIGURA 31. En algunas modalidades, el hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 6,2 ± 0,2, 8,8 ± 0,2 y 16,4 ± 0,2. En algunas modalidades, el hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 6,2 ± 0,2, 8,8 ± 0,2 y 16,4 ± 0,2 y 25,9 ± 0,2. En algunas modalidades, el hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo después del secado al aire sustancialmente similar al de la FIGURA 32. En algunas modalidades, el hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo después del secado al vacío sustancialmente similar al de la FIGURA 33. En algunas modalidades, el hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 después del secado al vacío se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo después del secado al aire que tiene una señal a al menos cuatro valores de dos-theta elegidos de 6,2 ± 0,2, 8,8 ± 0,2, 16,4 ± 0,2, 19,8 ± 0,2, 23,0 ± 0,2 y 24,5 ± 0,2. En algunas modalidades, el hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 tiene forma de una forma monocristalina que tiene una celda unitaria de monocristal caracterizada como sigue:

Sistema de cristal	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	10,4 ± 0,1
b (Å)	14,0 ± 0,1
c (Å)	14,3 ± 0,1
α (°)	102,2 ± 0,1
β (°)	91,7 ± 0,1
γ (°)	107,7 ± 0,1
V ($Å^3$)	1934 ± 0,2
Z/Z′	2/2

En algunas modalidades, el hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 se caracteriza por una DSC sustancialmente similar a al menos una DSC de la FIGURA 35. En algunas modalidades, el hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 se caracteriza por una DSC que tiene un punto de fusión a 250 ºC.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción el solvato de etanol del Compuesto 32. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la FIGURA 24. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 9,8 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 20,5 ± 0,2 y 24,1 ± 0,2. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 tiene una celda unitaria de monocristal caracterizada como sigue:

Sistema de cristal	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	92. ± 0,1
b (Å)	14,5 ± 0,1
c (Å)	15,5 ± 0,1

α (°)	73,6 ± 0,1
β (°)	75,7 ± 0,1
γ (°)	88,7 ± 0,1
V (Å^3)	1927 ± 0,2
Z/Z′	2/2

En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por una DSC sustancialmente similar al de la FIGURA 28. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por una DSC que tiene un punto de fusión a 248 ºC.

En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos tres valores de ppm elegidos de 180,1 ± 0,2, 175,2 ± 0,2, 160,1 ± 0,2, 132,3 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 114,1 ± 0,2, 109,3 ± 0,2, 100,2 ± 0,2, 96,9 ± 0,2, 58,2 ± 0,2, 36,9 ± 0,2 y 23,5 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos cuatro valores de ppm elegidos de 180,1 ± 0,2, 175,2 ± 0,2, 160,1 ± 0,2, 132,3 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 114,1 ± 0,2, 109,3 ± 0,2, 100,2 ± 0,2, 96,9 ± 0,2, 58,2 ± 0,2, 36,9 ± 0,2 y 23,5 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos cinco valores de ppm elegidos de 180,1 ± 0,2, 175,2 ± 0,2, 160,1 ± 0,2, 132,3 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 114,1 ± 0,2, 109,3 ± 0,2, 100,2 ± 0,2, 96,9 ± 0,2, 58,2 ± 0,2, 36,9 ± 0,2 y 23,5 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos seis valores de ppm elegidos de 180,1 ± 0,2, 175,2 ± 0,2, 160,1 ± 0,2, 132,3 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 114,1 ± 0,2, 109,3 ± 0,2, 100,2 ± 0,2, 96,9 ± 0,2, 58,2 ± 0,2, 36,9 ± 0,2 y 23,5 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos siete valores de ppm elegidos de 180,1 ± 0,2, 175,2 ± 0,2, 160,1 ± 0,2, 132,3 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 114,1 ± 0,2, 109,3 ± 0,2, 100,2 ± 0,2, 96,9 ± 0,2, 58,2 ± 0,2, 36,9 ± 0,2 y 23,5 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos ocho valores de ppm elegidos de 180,1 ± 0,2, 175,2 ± 0,2, 160,1 ± 0,2, 132,3 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 114,1 ± 0,2, 109,3 ± 0,2, 100,2 ± 0,2, 96,9 ± 0,2, 58,2 ± 0,2, 36,9 ± 0,2 y 23,5 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos nueve valores de ppm elegidos de 180,1 ± 0,2, 175,2 ± 0,2, 160,1 ± 0,2, 132,3 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 114,1 ± 0,2, 109,3 ± 0,2, 100,2 ± 0,2, 96,9 ± 0,2, 58,2 ± 0,2, 36,9 ± 0,2 y 23,5 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos diez valores de ppm elegidos de 180,1 ± 0,2, 175,2 ± 0,2, 160,1 ± 0,2, 132,3 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 114,1 ± 0,2, 109,3 ± 0,2, 100,2 ± 0,2, 96,9 ± 0,2, 58,2 ± 0,2, 36,9 ± 0,2 y 23,5 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos once valores de ppm elegidos de 180,1 ± 0,2, 175,2 ± 0,2, 160,1 ± 0,2, 132,3 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 114,1 ± 0,2, 109,3 ± 0,2, 100,2 ± 0,2, 96,9 ± 0,2, 58,2 ± 0,2, 36,9 ± 0,2 y 23,5 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, el solvato

de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos doce valores de ppm elegidos de 180,1 ± 0,2, 175,2 ± 0,2, 160,1 ± 0,2, 132,3 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 114,1 ± 0,2, 109,3 ± 0,2, 100,2 ± 0,2, 96,9 ± 0,2, 58,2 ± 0,2, 36,9 ± 0,2 y 23,5 ± 0,2 ppm.

En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -112,0 ± 0,2 y/o -115,0 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, el solvato de etanol del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -112,0 ± 0,2 y -115,0 ± 0,2 ppm.

En algunas modalidades, el Compuesto 32 está en forma amorfa. En algunas modalidades, la Forma amorfa del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a 146,5 ± 0,2 y/o 120,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma amorfa del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a 146,5 ± 0,2 y 120,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma amorfa del Compuesto 32 se caracteriza por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a-113,3 ± 0,2 ppm.

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquier fórmula elegida de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II y III** y los Compuestos 1-215, los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II y III** y los Compuestos 1-215, los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores se administra a un paciente que lo necesita.

Una composición farmacéutica puede comprender además al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el al menos un portador farmacéuticamente aceptable se elige de vehículos farmacéuticamente aceptables y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el al menos un farmacéuticamente aceptable se elige de rellenos, desintegrantes, surfactantes, aglutinantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables.

También se apreciará que una composición farmacéutica de esta descripción puede emplearse en terapias de combinación; es decir, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden incluir además al menos otro agente activo. Alternativamente, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II y III** y los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, puede administrarse como una composición separada simultáneamente con, antes o después de, una composición que comprende al menos un agente activo adicional. En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215,

los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, puede administrarse como una composición separada simultáneamente con, antes de o después de una composición que comprende al menos un agente activo adicional.

Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden comprender además opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable puede elegirse de adyuvantes y vehículos. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable, como se usa en la presente, incluye todos y cada uno de los solventes, diluyentes, otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión, auxiliares de suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes, agentes emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos y lubricantes, según se adapte a la forma de dosificación particular deseada. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ra edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York describen diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de estas. Excepto en la medida en que cualquier portador convencional es incompatible con los compuestos de esta descripción, tal como por ejemplo, mediante la producción de algún efecto biológico indeseable o mediante la interacción de cualquier otra manera de una manera perjudicial con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéutica se contempla que su uso esté dentro de alcance de esta descripción. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables, no limitantes, adecuados incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero (tales como albúmina de suero humano), sustancias tampón (tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico y sorbato de potasio), mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales y electrolitos (tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio y sales de zinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares (tales como lactosa, glucosa y sacarosa), almidones (tales como almidón de maíz y almidón de patata), celulosa y sus derivados (tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa), tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes (tales como manteca de cacao y ceras para supositorios), aceites (tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), glicoles (tales como propilenglicol y polietilenglicol), ésteres (tales como oleato de etilo y laurato de etilo), agar, agentes tamponantes (tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio), ácido algínico, agua sin pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, soluciones tampón de fosfato, lubricantes compatibles no tóxicos (tales como lauril sulfato de sodio y estearato de

magnesio), agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

En otro aspecto de la invención, los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se usan para tratar la AATD. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento con los compuestos y composiciones de la invención porta la mutación ZZ. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento con los compuestos y composiciones de la invención porta la mutación SZ.

En algunas modalidades, los métodos de la invención comprenden administrar a un paciente que lo necesita un compuesto elegido de cualquiera de los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II y III** y los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula **I** se selecciona de los Compuestos 1-215, los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, dicho paciente que lo necesita tiene una mutación Z en el gen de alfa-1 antitripsina. En algunas modalidades, dicho paciente que lo necesita es homocigoto para la mutación Z en el gen alfa-1 antitripsina.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para modular la actividad de la alfa-1 antitripsina que comprenden la etapa de poner en contacto dicha alfa-1-antitripsina con al menos un compuesto de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II y III** y los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, los métodos para modular la actividad de la alfa-1 antitripsina comprenden la etapa de poner en contacto dicha alfa-1-antitripsina con al menos un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-215, los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores.

III. Preparación de los Compuestos

Todas las fórmulas de los compuestos genéricos, subgenéricos y específicos descritas en la presente descripción se consideran parte de la invención.

A. Compuestos de Fórmula I

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con prácticas químicas estándar o como se describe en la presente descripción. A lo largo de los siguientes esquemas sintéticos y en las descripciones para preparar los compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1**, **12-2**, **II y III**, los Compuestos 1-215, los tautómeros de esos compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros y los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, se usan las siguientes abreviaturas:

Abreviaturas

BrettPhos Pd G4 = diciclohexil-[3,6-dimetoxi-2-[2,4,6-tri(propan-2-il)fenil]fenil]fosfano; ácido metanosulfónico; N-metil-2-fenilanilina;paladio

CBzCl = cloroformiato de bencilo

DIPEA = N,N-diisopropiletilamina o N-etil-N-isopropil-propan-2-amina

DMA = dimetilacetamida

DMAP = dimetilamino piridina

DME = dimetoxietano

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

DTBPF = 1,1′-Bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno

EtOAc = acetato de etilo

HATU = [dimetilamino(triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilen]-dimetil-amonio (ion hexafluoruro de fósforo)

IPA = alcohol isopropílico

MeOH = MeOH

Resina depuradora MP-TMT = una trimercaptotriazina unida a poliestireno macroporosa, un equivalente unido a resina de 2,4,6-trimercaptotriazina (TMT).

MTBE = metil *terc*-butil éter

NMM = N-metil morfolina

NMP = N-metil pirrolidina

$Pd(dppf)_2Cl_2$ = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

$PdCl_2(PPh_3)_2$ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)

PTSA = Ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado

SFC = cromatografía de fluido supercrítico

SPhos Pd G3 = Metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2′,6′-dimetoxibifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)

T3P = 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

*t*BuXPhos Pd G1 = Cloro[2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil)]paladio(II) o cloruro de *t*-BuXPhos paladio(II) fenetilamina

*t*BuXPhos Pd G3 = Metanosulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)

*t*BuXPhos Pd G4 = diterc-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano; diclorometano; metanosulfonato; N-metil-2-fenil-anilina paladio (II)

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

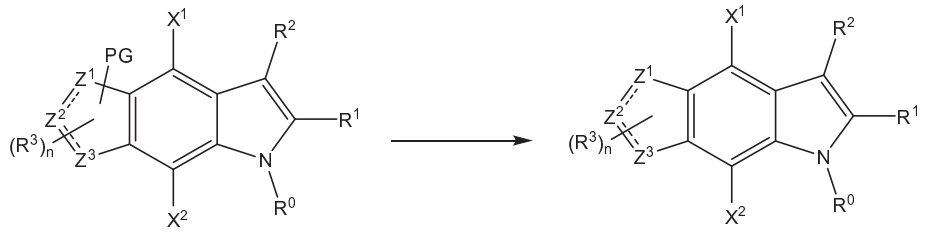
THP = tetrahidropirano

TMSS = Tris(trimetilsilil)silano

XPhos Pd G1 = cloruro de (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil)]paladio (II) o cloruro de (XPhos) paladio(II) fenetilamina

En algunas modalidades, los procesos para preparar los compuestos de Fórmula **I**, los tautómeros, las sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos o los tautómeros, o los derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **I-1**, tautómero, sal o derivado de este con un reactivo de desprotección como se representa en el Esquema 1 más abajo (en donde todas las variables son como se define para la Fórmula **I** anterior):

Esquema 1

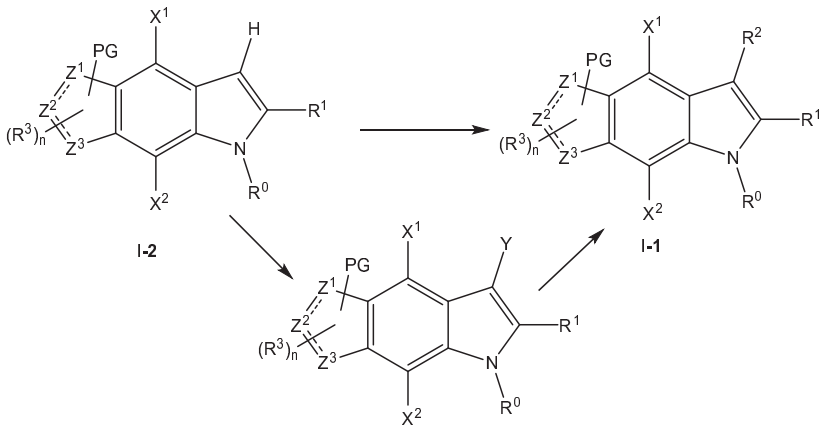


Se usa un grupo protector (PG) cuando al menos uno de Z^1, Z^2 o Z^3 es nitrógeno. En algunas modalidades, el PG se elige de carbamato de t-butilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropiranilo (THP), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de bencilo (Cbz), acetamida, trifluoroacetamida, trifenilmetilamina, bencilidenamina y p-toluensulfonamida.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción de desprotección de un átomo de nitrógeno, conocida en la técnica. En algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema 1 se realiza en presencia de una base, tal como un hidróxido metálico (por ejemplo, NaOH o KOH). En algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema 1 se realiza en presencia de una fuente de hidrógeno (por ejemplo, H_2) y un catalizador de hidrogenación (por ejemplo, Pd sobre carbono). En algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema se realiza en presencia de una fuente de hidruro (por ejemplo, $SiEt_3H$) y/o un catalizador metálico (por ejemplo, Pd o Pt).

En algunas modalidades, como se muestra en el Esquema 2, los procesos para preparar los compuestos de Fórmula **I**, los tautómeros, las sales o los derivados deuterados de estos comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **I-2** o una sal de este con un agente alquilante, acilante, aminante, cianante y/o sulfonante para generar un compuesto de Fórmula **I-1**. En algunas modalidades, como se muestra en el Esquema 2, los métodos comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **I-2** con un agente halogenante para generar un compuesto de Fórmula **I-2a**. En algunas modalidades, como se muestra en el Esquema 2, los métodos comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **I-2a** con un agente alquilante, acilante, aminante y/o sulfonante para generar un compuesto de Fórmula **I-1**.

Esquema 2

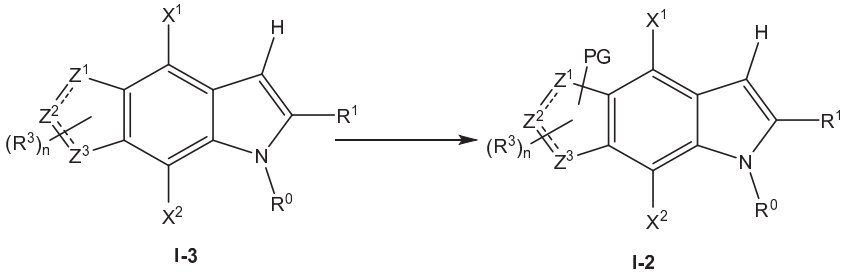


Los grupos **R⁰**, **R¹**, **R²**, **R³**, **X¹**, **X²**, **Z¹**, **Z²**, **Z³**, **n** y **PG** representados en el Esquema 2 se eligen de los grupos descritos de acuerdo con las Fórmulas (**I**) y **I-1**, proporcionadas anteriormente. **Y** se selecciona de halógenos (por ejemplo, I, Br o Cl).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como las de una reacción de alquilación, aminación, cianación, carbonilación, halogenación y/o sulfonación de un anillo heteroarilo, conocidas en la técnica, para generar un compuesto de Fórmula **I-1** a partir de un compuesto de las Fórmulas **I-2** o **I-2a**. En algunas modalidades, la reacción que genera un compuesto de Fórmula **I-2a** a partir de un compuesto de Fórmula **I-2** representado en el Esquema 2 se realiza en presencia de un agente halogenante (por ejemplo, N-yodosuccinimida). En algunas modalidades, la reacción que genera un compuesto de Fórmula **I-1** a partir de un compuesto de Fórmula **I-2** representado en el Esquema 2 se realiza en presencia de reactivos alquilantes (por ejemplo, aldehídos, cetonas o acetales), ácidos (por ejemplo, TFA o ácido metanosulfónico) y/o agentes reductores (por ejemplo, trietilsilano). En algunas modalidades, dicha reacción va seguida de hidrogenación en presencia de reactivos de hidrogenación (por ejemplo, paladio sobre carbono y gas hidrógeno). En algunas modalidades, la reacción que genera un compuesto de Fórmula **I-1** a partir de un compuesto de las Fórmulas **I-2** o **I-2a** representado en el Esquema 2 se realiza en presencia de reactivos aminantes (por ejemplo, moléculas que contienen amina o moléculas que contienen amidas y catalizadores metálicos), reactivos cianantes (por ejemplo, N-ciano-4-metil-N-fenil-bencenosulfonamida), reactivos de carbonilación (por ejemplo, monóxido de carbono y BINAP-PdCl2) y/o reactivos sulfonantes (por ejemplo, metanosulfinato de sodio).

En algunas modalidades, como se muestra en el Esquema 3, los procesos para preparar compuestos de Fórmula **I**, tautómeros, sales y derivados deuterados de estos, comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **I-3** o una sal de este con un reactivo protector para generar un compuesto de Fórmula **I-2**:

Esquema 3

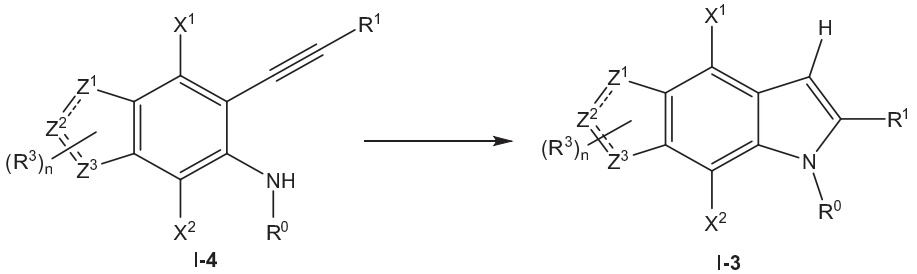


en donde todas las variables y el **PG** representados en el esquema 3 se definen como se describió anteriormente para las Fórmulas (**I**) y **I-1**.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción de protección de un átomo de nitrógeno, conocida en la técnica. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema 3 se realiza en presencia de un reactivo protector de nitrógeno (por ejemplo, cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl) o anhídrido de dicarbonato de di-terc-butilo (anhídrido boc)).

En algunas modalidades, como se muestra en el Esquema 4, los procesos para preparar compuestos de Fórmula **I**, tautómeros, sales y derivados deuterados de estos, comprenden convertir un compuesto de Fórmula **I-4** o una sal de este mediante un acoplamiento de amina de alquino interno para generar un compuesto de Fórmula **I-3**, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores:

Esquema 4



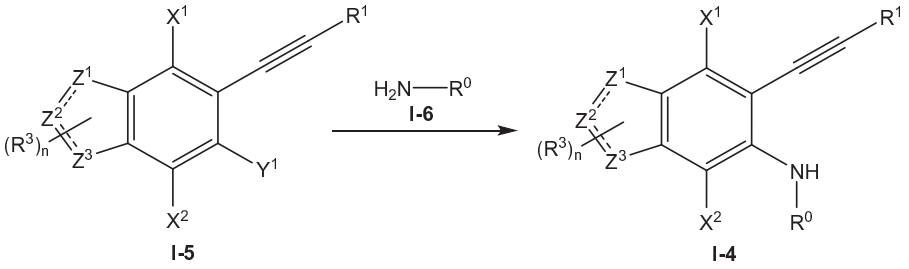
en donde todas las variables representadas en el Esquema 4 se definen como se describió anteriormente para la Fórmula (**I**).

Pueden usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como las de un acoplamiento de alquino-amina, conocidas en la técnica. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema 4 se realiza en presencia de solventes polares (por ejemplo, DMSO, MeOH o AcOH). En algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema 4 se realiza con la presencia de calor añadido.

En algunas modalidades, como se muestra en el Esquema 5, los procesos para preparar compuestos de Fórmula **I**, tautómeros, sales y derivados deuterados de estos, comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **I-5** o una sal de este con un compuesto de Fórmula **I-6** o una sal de este para generar un compuesto de Fórmula **I-4**, un tautómero de

este, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores:

Esquema 5

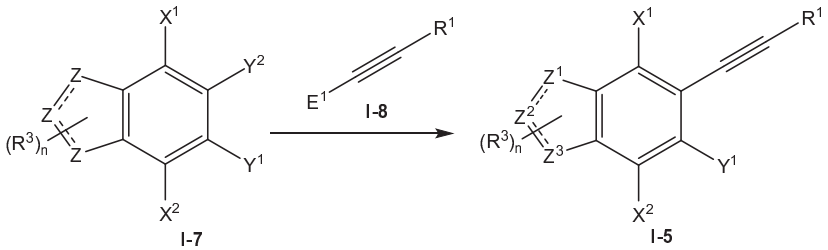


en donde las variables representadas en el Esquema 5 se definen como se describió anteriormente para la Fórmula (**I**) y **Y¹** es un halógeno (por ejemplo, I, Br o Cl).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de acoplamiento de amina, conocidas en la técnica. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema 5 se realiza en presencia de reactivos de acoplamiento de amina (por ejemplo, 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo Pd G1 (tBuXPhos Pd G1)). En algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema 5 se realiza en presencia de una base (por ejemplo, t-butóxido de sodio).

En algunas modalidades, como se muestra en el Esquema 6, los procesos para preparar compuestos de Fórmula **I**, tautómeros, sales y derivados deuterados de estos, comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **I-7** o una sal de este con un compuesto de Fórmula **I-8** o una sal de este para generar un compuesto de Fórmula **I-5**, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores:

Esquema 6



en donde las variables representadas en el Esquema 6 se definen como se describió anteriormente para la Fórmula (**I**);

Y¹ y **Y²** se seleccionan independientemente de halógenos (por ejemplo, I, Br o Cl); y

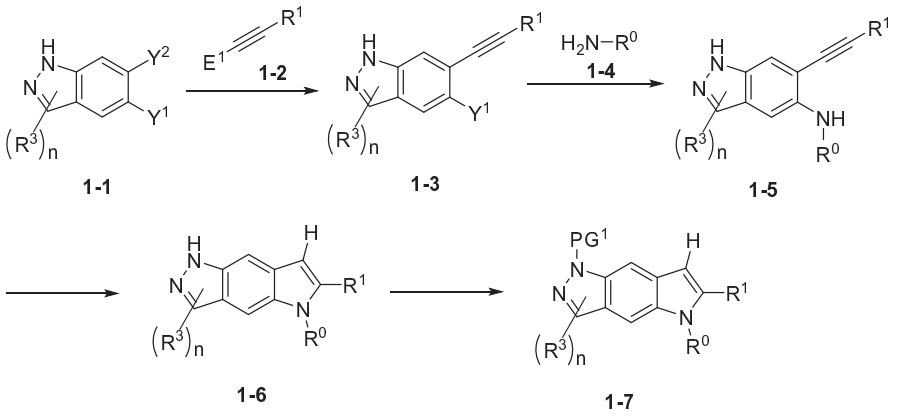
E¹ es hidrógeno o trimetilsililo.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de acoplamiento de alquinos, conocida en la técnica. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema 6 se realiza en presencia de reactivos de acoplamiento (por ejemplo, CuI o $Pd(PPh_3)_2Cl_2$). En algunas modalidades, la reacción representada en el Esquema 6 se realiza en presencia de una base, tal como trietilamina.

B. Compuestos de las Fórmulas (1-6), (3-4), (3-5), (3-6), (4-3), (5-3), (6-4), (7-4), (8-4), (12-1) y (12-2)

El Esquema 7 proporciona procesos para preparar compuestos de las Fórmulas **1-6** y **1-7**, tautómeros, sales y derivados deuterados de estos:

Esquema 7



en donde las variables **R^0**, **R^1**, **R^3** y **n** representadas en el Esquema 7 son como se define para la Fórmula (**I**) anterior;

Y^1 y **Y^2** se seleccionan independientemente de halógenos (por ejemplo, I, Br y Cl);

PG^1 es un grupo protector de amina, tal como benciloxicarbonilo; y

E^1 es hidrógeno o trimetilsililo.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como las de acoplamiento de alquinos, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **1-1** y un compuesto de Fórmula **1-2** a un compuesto de Fórmula **1-3**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de acoplamiento (por ejemplo, CuI o $Pd(PPh_3)_2Cl_2$). En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base, tal como trietilamina.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de acoplamiento de amina, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **1-3** y un compuesto de Fórmula **1-4** a un compuesto de Fórmula **1-5**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de acoplamiento de amina (por ejemplo, 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo Pd G1 (tBuXPhos Pd G1)). En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo, t-butóxido de sodio)

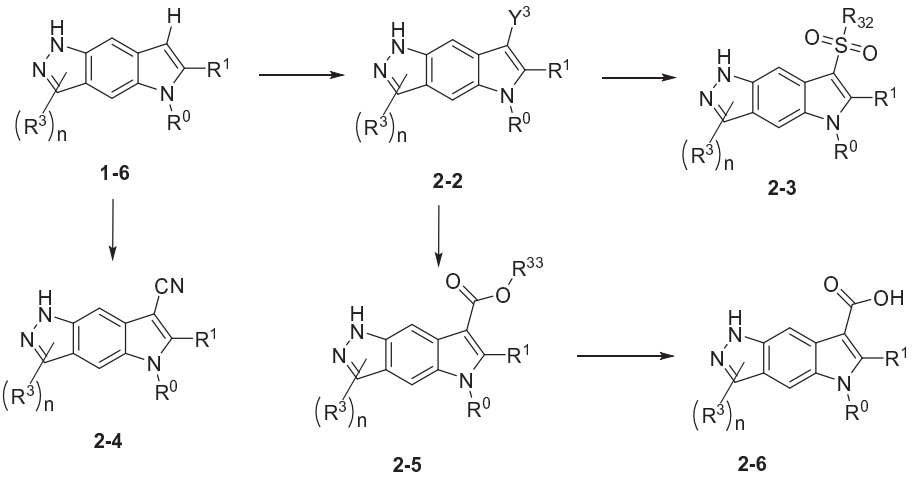
Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de un acoplamiento de alquino-amina, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **1-5** a un compuesto de Fórmula **1-6**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de solventes polares (por ejemplo, DMSO, MeOH y AcOH). En algunas modalidades, la reacción se realiza con la presencia de calor añadido.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción de protección de un átomo de nitrógeno, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de

Fórmula **1-6** a un compuesto de Fórmula **1-7**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de un reactivo protector de nitrógeno (por ejemplo, cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl), anhídrido de dicarbonato de di-terc-butilo (anhídrido boc) o 3,4-dihidro-2*H*-pirano).

El esquema 8 proporciona procesos para preparar compuestos de las Fórmulas **2-2**, **2-3**, **2-4**, **2-5** y **2-6**:

Esquema 8



en donde las variables $\mathbf{R^0}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y **n** representadas en el Esquema 8 son como se define para la Fórmula **I** anterior;

$\mathbf{Y^3}$ es un halógeno (por ejemplo, I, Br o Cl);

$\mathbf{R^{32}}$ se selecciona de grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados y cíclicos; y

$\mathbf{R^{33}}$ se selecciona de grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados y cíclicos.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción de halogenación de un anillo arilo, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **1-6** a un compuesto de Fórmula **2-2**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos halogenantes (por ejemplo, N-yodosuccinimida).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción de sulfonación de un haluro de arilo, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **2-2** a un compuesto de Fórmula **2-3**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos sulfonantes (por ejemplo, metanosulfinato de sodio).

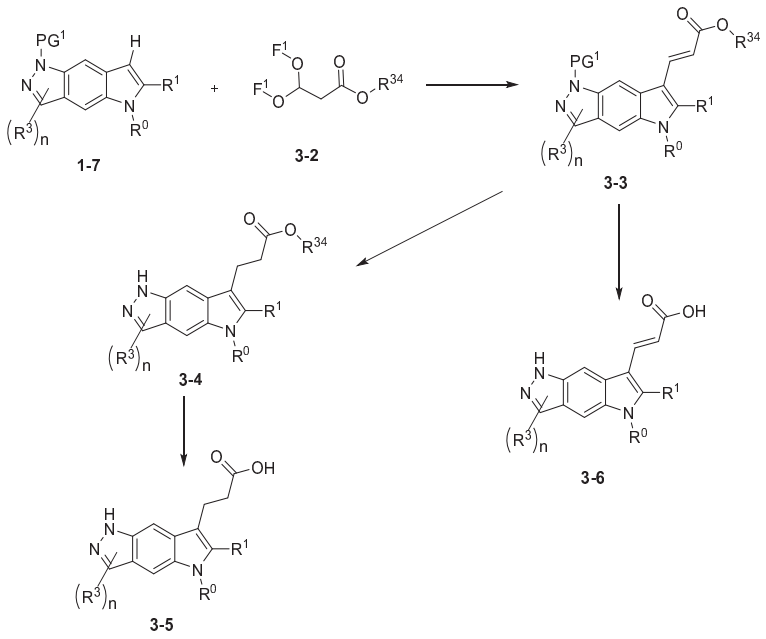
Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción de carbonilación de un haluro de arilo, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **2-2** a un compuesto de Fórmula **2-5**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de carbonilación (por ejemplo, monóxido de carbono y BINAP-$PdCl_2$).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de la hidrólisis de un éster, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **2-5** a un compuesto de Fórmula **2-6**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo, LiOH o NaOH).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción de cianación de un anillo de arilo, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **1-6** a un compuesto de Fórmula **2-4**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de cianación (por ejemplo, N-ciano-4-metil-N-fenil-bencenosulfonamida).

El esquema 9 proporciona procesos que preparan compuestos de las Fórmulas **3-3**, **3-4**, **3-5** y **3-6:**

Esquema 9



en donde las variables $\mathbf{R^0}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ y **n** representadas en el Esquema 9 como se define para la Fórmula (**I**) anterior;

$\mathbf{PG^1}$ es un grupo protector de amina, tal como benciloxicarbonilo;

$\mathbf{F^1}$ es un grupo protector de acetal (por ejemplo, Me); y

$\mathbf{R^{34}}$ se selecciona de grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados y cíclicos.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción aldólica con un anillo de arilo, conocida en la técnica, para hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **1-7** y un compuesto de Fórmula **3-2** para proporcionar un compuesto de Fórmula **3-3**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de ácido (por ejemplo, ácido metanosulfónico). En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de trietilsilano.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción de hidrogenación de una olefina, conocida en la técnica, para hacer reaccionar un compuesto de

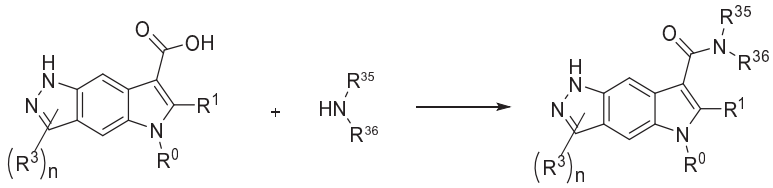
Fórmula **3-3** y para proporcionar un compuesto de Fórmula **3-4**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de hidrogenación (por ejemplo, H_2 y Pd sobre carbono).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de la hidrólisis de un éster, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **3-4** a un compuesto de Fórmula **3-5**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo, LiOH).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de la hidrólisis de un éster, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **3-3** a un compuesto de Fórmula **3-6**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo, LiOH).

El esquema 10 proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **4-3**:

Esquema 10



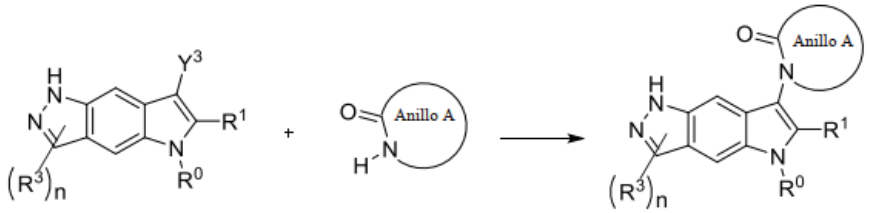
2-6 **4-2** **4-3**

en donde las variables $\mathbf{R^0}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$ son como se define para la Fórmula **I** anterior; y en donde $\mathbf{R^{35}}$ y $\mathbf{R^{36}}$ se seleccionan de grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados y cíclicos; o $\mathbf{R^{35}}$ y $\mathbf{R^{36}}$, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados y cíclicos.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de formación de una amida a partir de un ácido carboxílico, conocida en la técnica, para hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **2-6** y un compuesto de Fórmula **4-2** para proporcionar un compuesto de Fórmula **4-3**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de acoplamiento de amida (por ejemplo, HATU).

El esquema 11 proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **5-3**:

Esquema 11



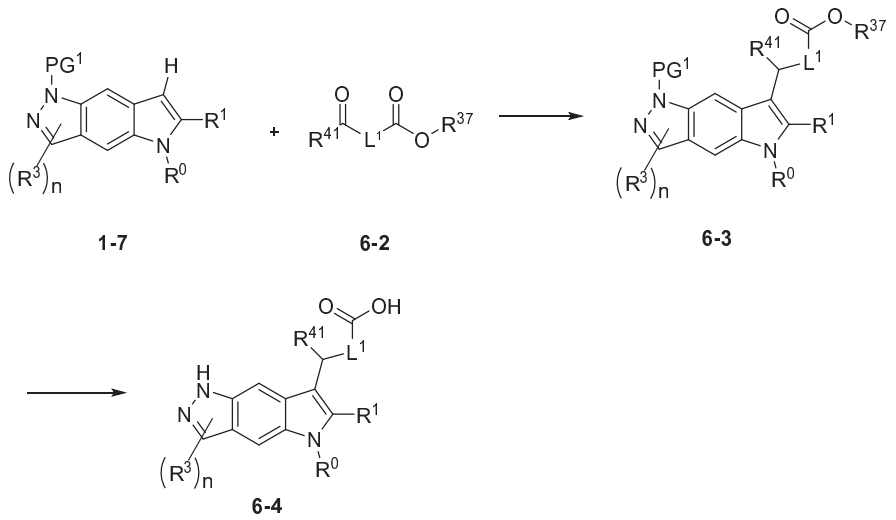
2-2 **5-2** **5-3**

en donde las variables $\mathbf{R^0}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$, **n** y el **Anillo A** representadas en el Esquema 11 son como se define para la Fórmula **I** anterior y $\mathbf{Y^3}$ es un halógeno (por ejemplo, I, Br y Cl).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de acoplar un anillo que contiene N con un haluro de arilo, conocida en la técnica, para hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **2-2** y un compuesto de Fórmula **5-2** para proporcionar un compuesto de Fórmula **5-3**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de acoplamiento (por ejemplo, CuI, N,N'-dimetiletano-1,2-diamina y K_3PO_4).

El esquema 12 proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **6-4**:

Esquema 12



en donde las variables **R^0**, **R^1**, **R^3** y **n** representadas en el Esquema 12 son como se define para la Fórmula **I** anterior;

PG^1 es un grupo protector de amina, tal como benciloxicarbonilo;

L^1 se selecciona de grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados y cíclicos;

R^{37} se selecciona de grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados y cíclicos (por ejemplo, Me, Et e i-Pr); y

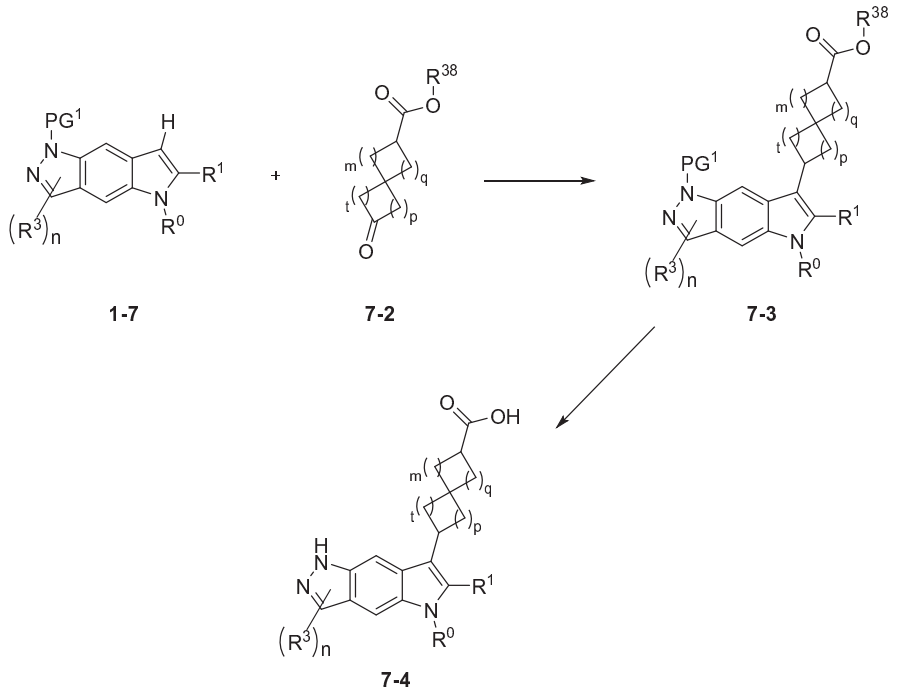
R^{41} se selecciona de H, grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados y cíclicos (por ejemplo, Me, Et e i-Pr).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción aldólica con un anillo de arilo, conocida en la técnica, para hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **1-7** y un compuesto de Fórmula **6-2** para proporcionar un compuesto de Fórmula **6-3**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de ácido (por ejemplo, ácido metanosulfónico).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de desprotección de un grupo de protección de nitrógeno e hidrólisis de un éster, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **6-3** a un compuesto de Fórmula **6-4**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo, LiOH). En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de hidrogenación (por ejemplo, H_2 y Pd sobre carbono).

El esquema 13 proporciona procesos para preparar compuestos de las Fórmulas **7-3** y **7-4:**

Esquema 13



en donde las variables **R⁰**, **R¹**, **R³** y n representadas en el Esquema 13 son como se define para la Fórmula **I** anterior;

PG¹ es un grupo protector de amina, tal como benciloxicarbonilo;

m es un número entero elegido de 0-3 y **q** es un número entero elegido de 0-3, siempre y cuando:

(i) si **m** es 0, entonces **q** es al menos 2 y

(ii) si **q** es 0, entonces **m** es al menos 2;

t es un número entero elegido de 0-3 y **p** es un número entero elegido de 0-3, siempre y cuando:

(i) si **t** es 0, entonces **p** es al menos 2 y

(ii) si **p** es 0, entonces **t** es al menos 2; y

R³⁸ se elige de grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados y cíclicos.

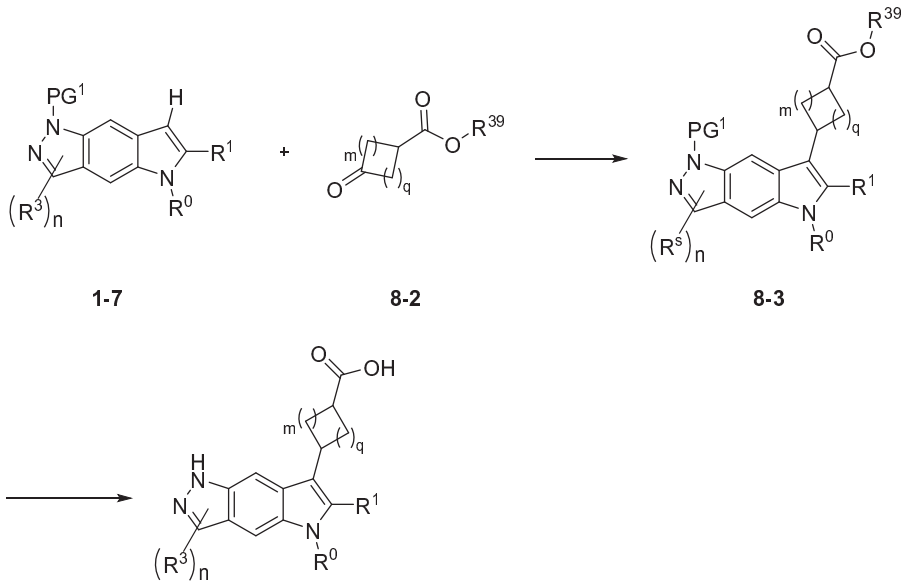
Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción aldólica con un anillo de arilo, conocida en la técnica, para hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **1-7** y un compuesto de Fórmula **7-2** para proporcionar un compuesto de Fórmula **7-3**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de desprotección de un grupo de protección de nitrógeno e hidrólisis de un éster, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **7-3** a un compuesto de Fórmula **7-4**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo, LiOH).

En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de hidrogenación (por ejemplo, H_2 y Pd sobre carbono).

El esquema 14 proporciona un proceso para preparar compuestos de las Fórmulas **8-3** y **8-4**:

Esquema 14



1-7 **8-2** **8-3**

8-4

en donde las variables **R^0**, **R^1**, **R^3** y **n** representadas en el Esquema 14 son como se define para la Fórmula **I** anterior;

PG^1 se elige de un grupo protector de amina, tal como benciloxicarbonilo;

m es un número entero elegido de 0-3 y **q** es un número entero elegido de 0-3, siempre y cuando:

(i) si **m** es 0, entonces **q** es al menos 2 y

(ii) si **q** es 0, entonces **m** es al menos 2; y

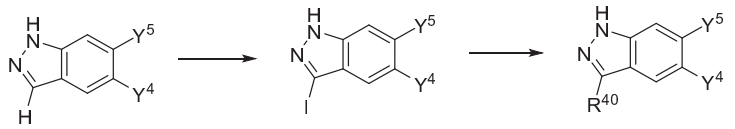
R^{39} se elige de grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados y cíclicos.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción aldólica con un anillo de arilo, conocida en la técnica, para hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **1-7** y un compuesto de Fórmula **8-2** para proporcionar un compuesto de Fórmula **8-3**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de desprotección de un grupo de protección de nitrógeno e hidrólisis de un éster, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **8-3** a un compuesto de Fórmula **8-4**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo, LiOH). En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de hidrogenación (por ejemplo, H_2 y Pd sobre carbono).

El esquema 15 proporciona un proceso de preparación de compuestos de Fórmula **9-3:**

Esquema 15



9-1 9-2 9-3

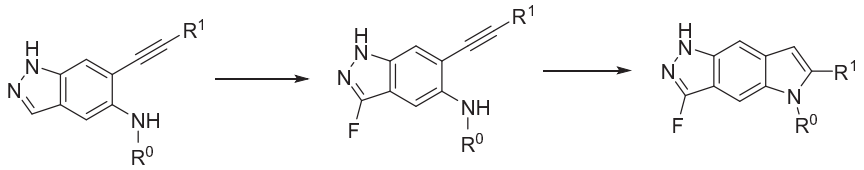
en donde en el Esquema 15, Y^4 e Y^5 se seleccionan independientemente de halógenos; y R^{40} se elige de grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción de yodación de un anillo de arilo, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **9-1** a un compuesto de Fórmula **9-2**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos yodantes (por ejemplo, N-yodosuccinimida).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción de acoplamiento catalizada por metal con un anillo de haluro de arilo, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **9-2** a un compuesto de Fórmula **9-3**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de un reactivo organometálico (por ejemplo, dimetil zinc). En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de un catalizador (tal como Pd $(dppf)_2Cl_2$). En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de calor añadido.

El esquema 16 proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **10-3:**

Esquema 16



10-1 10-2 10-3

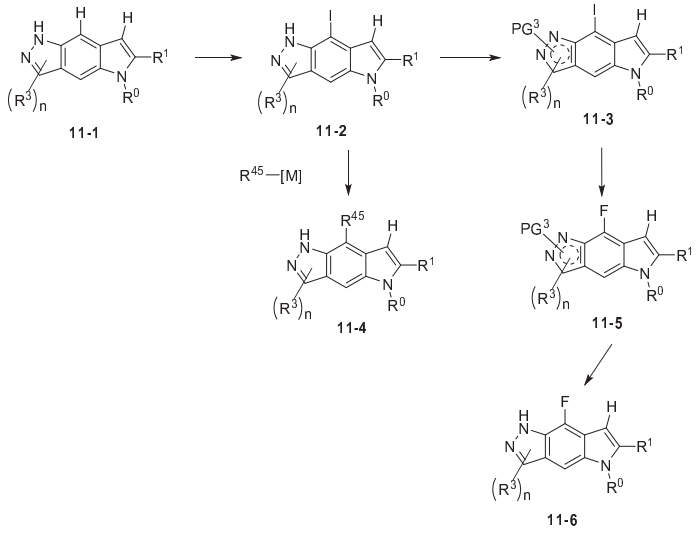
en donde las variables R^0 y R^1 representadas en el Esquema 16 son como se define para la Fórmula **I** anterior.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de fluoración de un anillo arilo, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **10-1** a un compuesto de Fórmula **10-2**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de un agente fluorante (por ejemplo, bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano)). En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de calor añadido.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de un acoplamiento de alquino-amina, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **10-2** a un compuesto de Fórmula **10-3**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de solventes polares (por ejemplo, DMSO, MeOH y AcOH). En algunas modalidades, la reacción se realiza con la presencia de calor añadido.

El esquema 17 proporciona procesos para preparar compuestos de las Fórmulas **11-4** y **11-6:**

Esquema 17



en donde las variables **R⁰**, **R¹**, **R³** y **n** representadas en el Esquema 17 son como se define para la Fórmula **I** anterior;

PG³ es un grupo protector de amina;

R⁴⁵ se elige de grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados y cíclicos; y

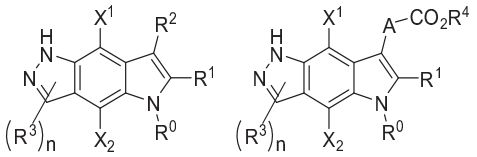
M es un metal tal como zinc o boro.

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de yodación de un anillo de arilo, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **11-1** a un compuesto de Fórmula **11-2**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de yodación (por ejemplo, N-yodosuccinimida).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de protección de una amina, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **11-2** a un compuesto de Fórmula **11-3**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos protectores (por ejemplo, Cbz-Cl).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de acoplamiento con un haluro de arilo, conocida en la técnica, para hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **11-2** con **R⁴⁵-[M]** a un compuesto de Fórmula **11-4**. En algunas modalidades, **R⁴⁵-[M]** es un reactivo organometálico, tal como dimetil zinc.

Otro aspecto de la invención incluye procesos de preparación de compuestos de las Fórmulas **12-1** y **12-2**:



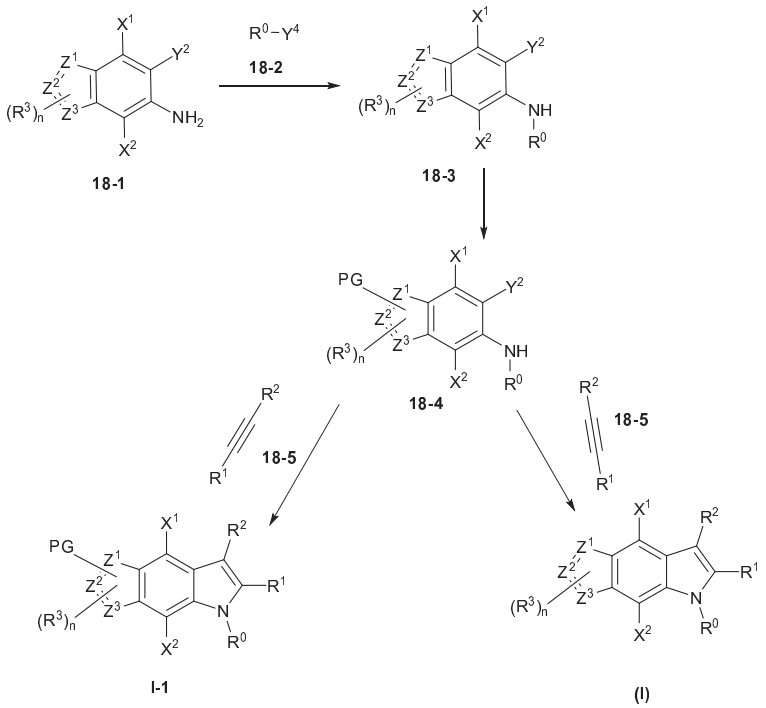
en donde las variables **X¹**, **X²**, **R⁰**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **A** y **n** representadas en las Fórmulas **12-1** y **12-2** son como se define para la Fórmula **I** anterior.

Puede usarse cualquier condición adecuada, conocida por un experto en la técnica, para

preparar compuestos de las Fórmulas **12-1** y **12-2**, tales como los procesos descritos para preparar compuestos de las Fórmulas **I**, **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **10-4**, **11-4** y **11-6** y los Compuestos 1-215.

El Esquema **18** proporciona procesos para preparar compuestos de Fórmula **I-1** y Fórmula **I** a partir de compuestos de Fórmula **18-1**.

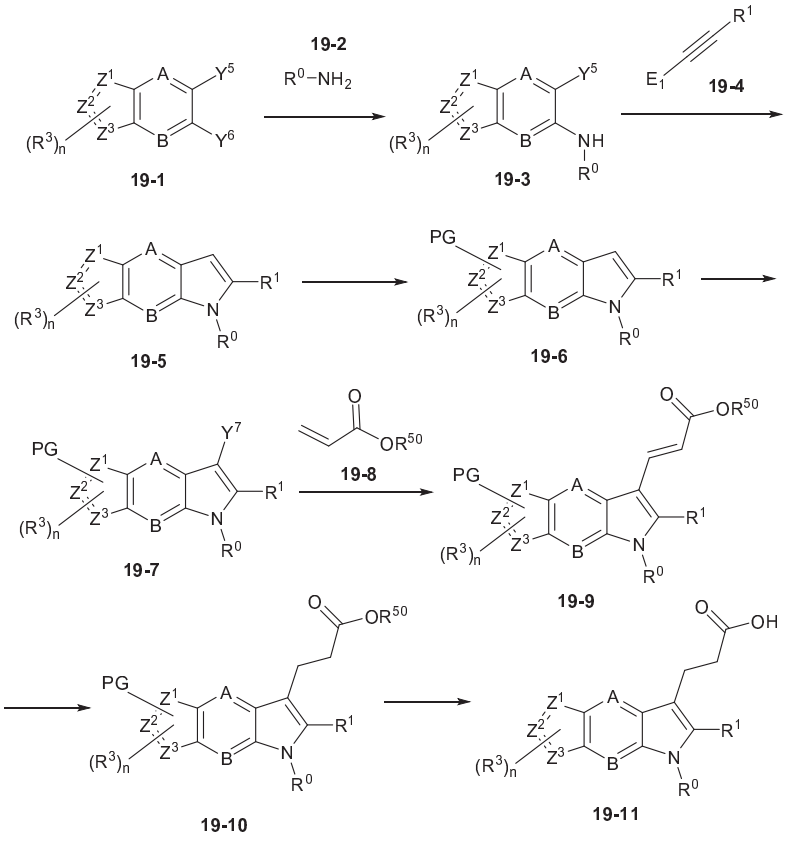
Esquema 18



Y^2 es cualquier halógeno adecuado (por ejemplo, Cl, Br o I). Y^4 es un halógeno adecuado (por ejemplo, Cl, Br o I). Otras variables se definen como en la Fórmula **I.** Un compuesto de Fórmula **18-3** puede prepararse al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **18-1** y un compuesto de Fórmula **18-2**. La reacción puede realizarse en presencia de un sistema catalizador (por ejemplo, tBuXPhos Pd G4) y una base (por ejemplo, NaOtBu). La reacción puede realizarse en un solvente tal como tBuOH. Los compuestos de Fórmula **18-4** pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula **18-3** mediante el uso de cualquier reactivo apropiado para la protección de un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, puede usarse el cloruro de fenilsulfonilo ($PhSO_2Cl$) en presencia de una base (por ejemplo, KOtBu). Los compuestos de Fórmula **I-1** y Fórmula **I** pueden prepararse al hacer reaccionar compuestos de Fórmula **18-4** con alquinos de Fórmula **18-5** en presencia de un catalizador (por ejemplo, $Pd(P_tBu_3)_2$) y una base de amina (por ejemplo *N*-metildiciclohexilamina). En algunas modalidades, la reacción puede realizarse en un solvente polar tal como 1,4-dioxano, con calor añadido (110 ºC).

Los compuestos de Fórmula **II** pueden prepararse como se representa en el Esquema **19**.

Esquema 19



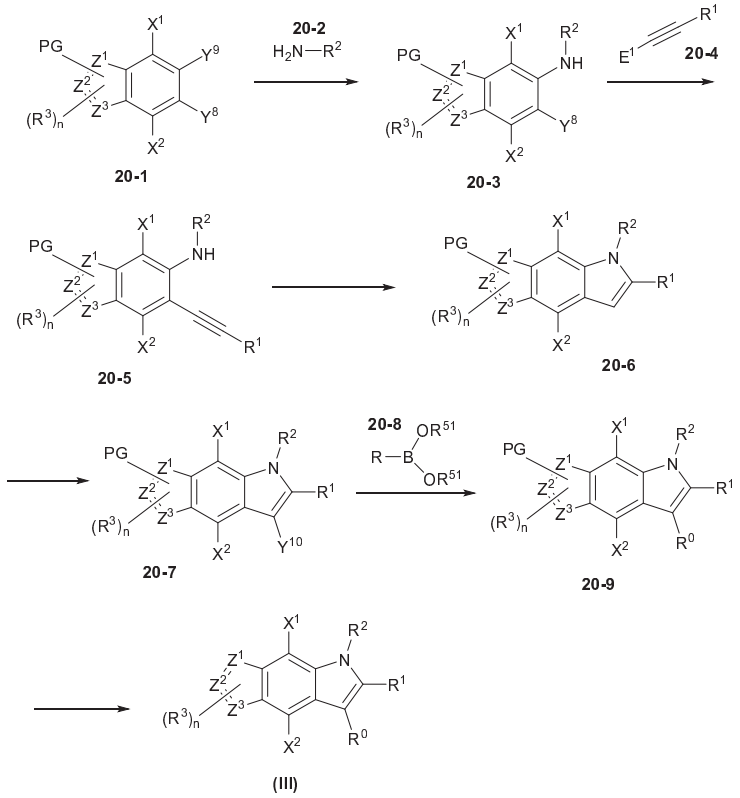
Y^6 e Y^7 son halógenos adecuados (tales como, por ejemplo,, Br o I). R^{50} es un grupo alquilo (tal como, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et) o *terc*-butilo (t-Bu)).

Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como las de realizar reacciones de aminación, para hacer reaccionar compuestos de Fórmula **19-1** y aminas de Fórmula **19-2** para dar un compuesto de Fórmula **19-3**. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en presencia de un catalizador (por ejemplo, BrettPhos Pd G1, tBuXPhos Pd G4, BrettPhos Pd G4 o tBuXPhos Pd G1), una base adecuada (por ejemplo, NaOtBu) y un solvente tal como THF, tBuOH o etanol. Los compuestos de Fórmula **19-3** pueden acoplarse a alquinos de Fórmula **19-4** mediante el uso de cualquier condición adecuada para el acoplamiento de haluro de arilo a alquino conocidas para los expertos en la técnica (por ejemplo, acoplamiento de Sonagashira). En algunas modalidades, la reacción puede realizarse en presencia de CuI y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. En algunas modalidades, puede usarse una base tal como trietilamina o DIPEA. En algunas modalidades alternativas, pueden usarse bases tales como KOH o CsF. En algunas modalidades, la reacción puede realizarse con calor añadido (70 ºC). Los compuestos de Fórmula **19-6** pueden prepararse a partir de **19-5** mediante el uso de un reactivo de grupo protector adecuado. Por ejemplo, puede usarse PivCl, SEM-Cl o $PhSO_2$-Cl. La reacción puede realizarse en presencia de cualquier base adecuada (por ejemplo, KOtBu o KOH). Los compuestos de Fórmula **19-7** pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de Fórmula **19-6** con un agente de halogenación (por ejemplo, N-yodosuccinimida o N-bromosuccinimida) en un solvente tal como diclorometano. Los

compuestos de Fórmula **19-9** pueden prepararse a partir de **19-7** y **19-8** mediante el uso de cualquier método adecuado para el acoplamiento de un haluro de arilo con un alqueno. Por ejemplo, en presencia de un sistema catalizador (por ejemplo, $Pd(P_tBu_3)_2$. En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo *N*-metildiciclohexilamina, $KHCO_3$ o K_2CO_3). Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de una reacción de hidrogenación de una olefina, conocida en la técnica, para hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **19-9** y para proporcionar un compuesto de Fórmula **19-10**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de reactivos de hidrogenación (por ejemplo, H_2 y Pd sobre carbono o NH_4HCO_2 Pd sobre carbono). Puede usarse cualesquiera condiciones adecuadas, tales como la de hidrólisis de un éster, conocida en la técnica, para convertir un compuesto de Fórmula **19-10** a un compuesto de Fórmula **19-11**. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo, LiOH o NaOH).

El Esquema **20** describe un método para la preparación de compuestos de fórmula **III**.

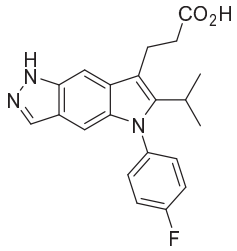
Esquema 20



Y^8 y Y^9 son halógenos adecuados (por ejemplo, Cl, Br o I). Y^{10} es Br o I. R^{51} es hidrógeno (H), metilo (Me), alquilo o alquilo unido como parte de un anillo como en un éster boronato cíclico. Puede usarse cualquier método adecuado para hacer reaccionar aminas con un haluro de arilo para preparar un compuesto de Fórmula **20-3** a partir de **20-1** y una amina para Fórmula **20-2**. En algunas modalidades, la reacción puede realizarse en presencia de un catalizador (por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$) y un ligando tal como BINAP, en presencia de una base

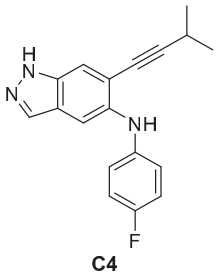
(por ejemplo Cs_2CO_3). Un compuesto de Fórmula **20-5** puede prepararse a partir de **20-3** mediante acoplamiento de Sonagashira con un alquino de Fórmula **20-4**. En algunas modalidades, la reacción puede realizarse en presencia de $Pd(PhCN)_2Cl_2$, XPhos y una base tal como Cs_2CO_3. Lois compuestos de Fórmula **20-6** pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula **20-5** mediante el uso de cualquier método adecuado para la ciclación intramolecular de una amina en un alquino. En algunos ejemplos, puede usarse un catalizador de Au tal como [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-cloro-oro. Puede estar presente un reactivo tal como $AgBF_4$. La reacción puede realizarse en presencia de calor adicional (por ejemplo, 60 ºC). Los compuestos de Fórmula **20-7** pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **20-6** con un agente de halogenación (por ejemplo, N-yodosuccinimida o N-bromosuccinimida) en un solvente tal como diclorometano. El acoplamiento de Suzuki de un ácido borónico o éster borónico de Fórmula **20-8** con un haluro de arilo de Fórmula **20-7** proporciona compuestos de Fórmula **20-9**. En algunas modalidades, se usa un catalizador tal como SPhos Pd G3. En algunas modalidades, la reacción puede realizarse en presencia de una base (por ejemplo, K_3PO_4) en un solvente polar (por ejemplo, 1,4-dioxano) a temperatura elevada (80 ºC). Los compuestos de Fórmula **III** pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula **20-9** mediante el uso de un método adecuado para la eliminación de un grupo protector de nitrógeno. En algunas modalidades, por ejemplo, cuando el grupo protector de nitrógeno es un pivaloílo, puede usarse una solución acuosa de base (por ejemplo, NaOH o KOH) en un solvente polar (por ejemplo, una mezcla de THF y MeOH). La reacción puede realizarse con calor añadido (por ejemplo, 55 ºC).

En algunas modalidades, se describe un método para preparar un compuesto de Fórmula **32**



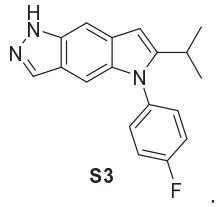
32

una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores, el método comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **C4**



C4

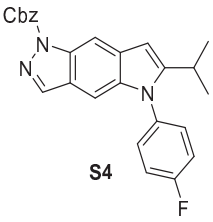
con al menos un ácido para producir un compuesto de Fórmula **S3**



S3

En algunas modalidades, el al menos un ácido es ácido acético.

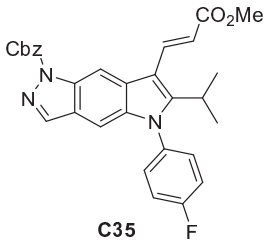
En algunas modalidades, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **S3** con cloroformiato de bencilo en presencia de al menos una base para producir un compuesto de Fórmula **S4**



S4

En algunas modalidades, la al menos una base se elige de terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-amilato de sodio y metóxido de sodio.

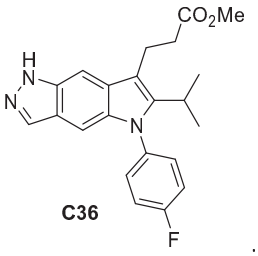
En algunas modalidades, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **S4** con metil-3,3-dimetoxipropionato en presencia de al menos un ácido para producir un compuesto de Fórmula **C35**



C35

En algunas modalidades, el al menos un ácido se elige de ácido para-toluenosulfónico y ácido para-toluenosulfónico hidratado.

En algunas modalidades, el método comprende además hidrogenar el compuesto de Fórmula **C35** para producir un compuesto de Fórmula **C36**

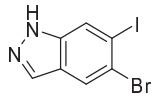


C36

En algunas modalidades, la hidrogenación se realiza mediante el uso de paladio sobre carbono y gas hidrógeno. En algunas modalidades, el método comprende además hidrolizar el compuesto de Fórmula **C36** para producir el compuesto de Fórmula **32**. En algunas

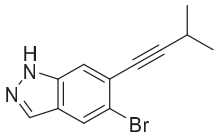
modalidades, la hidrólisis comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C36** con al menos una base y posterior acidificación con al menos un ácido. En algunas modalidades, la hidrólisis comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C36** con al menos una base elegida de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y metóxido de sodio y posterior acidificación con al menos un ácido. En algunas modalidades, la hidrólisis comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C36** con al menos una base elegida de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y metóxido de sodio y posterior acidificación con al menos un ácido elegido a partir de ácido acético.

En algunas modalidades, el método comprende además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **C7**



C7

con 3-metil-1-butino en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento y al menos una base para producir un compuesto de Fórmula **C8**



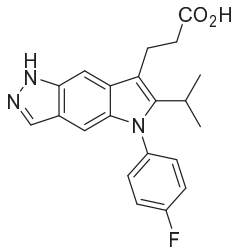
C8

.

En algunas modalidades, el al menos un reactivo de acoplamiento se elige de CuI y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. En algunas modalidades, la al menos una base se elige de trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

En algunas modalidades, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C8** con 4-fluoroanilina en presencia de un catalizador de paladio y al menos una base para producir el compuesto de Fórmula **C4.** En algunas modalidades, la al menos una base se elige de terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-amilato de sodio y metóxido de sodio.

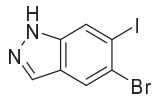
En algunas modalidades, se describe un método para preparar un compuesto de Fórmula **32**



32

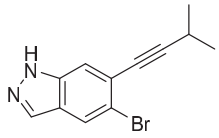
una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **C7**



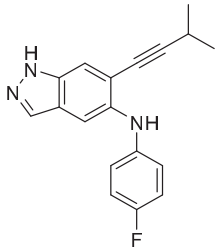
C7

con 3-metil-1-butino en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento y al menos una base para producir un compuesto de Fórmula **C8**



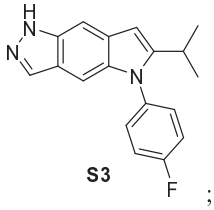
C8 ;

(b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C8** con 4-fluoroanilina en presencia de un catalizador de paladio y al menos una base para producir un compuesto de Fórmula **C4**



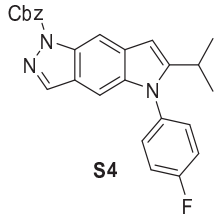
C4 ;

(c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C4** con al menos un ácido para producir un compuesto de Fórmula **S3**



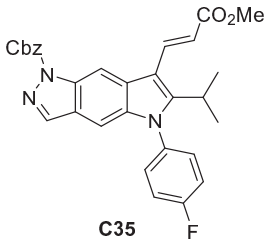
S3 ;

(d) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **S3** con cloroformiato de bencilo en presencia de al menos una base para producir un compuesto de Fórmula **S4**



S4 ;

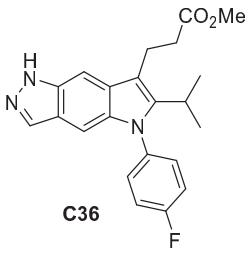
(e) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **S4** con metil-3,3-dimetoxipropionato en presencia de al menos un ácido para producir un compuesto de Fórmula **C35**



C35

;

(f) hidrogenar el compuesto de Fórmula **C35** para producir un compuesto de Fórmula **C36**



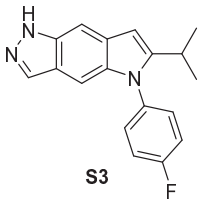
C36

; y

(g) hidrolizar el compuesto de Fórmula **C36** para producir el compuesto de Fórmula **32**.

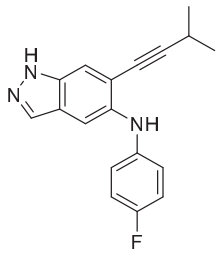
En algunas modalidades, el al menos un reactivo de acoplamiento usado en (a) se elige de CuI y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. En algunas modalidades, la al menos una base en (a) se elige de trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina y piridina. En algunas modalidades, la al menos una base en (b) se elige de terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-amilato de sodio y metóxido de sodio. En algunas modalidades, el al menos un ácido en (c) es ácido acético. En algunas modalidades, la al menos una base en (d) se elige de terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-amilato de sodio y metóxido de sodio. En algunas modalidades, el al menos un ácido en (e) se elige de ácido para-toluenosulfónico y ácido para-toluenosulfónico hidrato. En algunas modalidades, la hidrogenación en (f) se realiza mediante el uso de paladio sobre carbono y gas hidrógeno. En algunas modalidades, la hidrólisis en (g) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C36** con al menos una base y posterior acidificación con al menos un ácido. En algunas modalidades, la hidrólisis en (g) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C36** con al menos una base elegida de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y metóxido de sodio y posterior acidificación con al menos un ácido. En algunas modalidades, la hidrólisis en (g) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C36** con al menos una base elegida de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y metóxido de sodio y posterior acidificación con al menos un ácido elegido a partir de ácido acético.

En algunas modalidades, se describe un método para preparar un compuesto de Fórmula **S3**



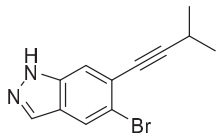
S3

una sal de este, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **C4**



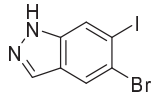
C4

con al menos un ácido. En algunas modalidades, el al menos un ácido es ácido acético. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula **C4** se prepara mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **C8**



C8

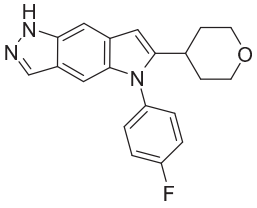
con 4-fluoroanilina en presencia de un catalizador de paladio y al menos una base. En algunas modalidades, la al menos una base se elige de terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-amilato de sodio y metóxido de sodio. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula **C8** se prepara mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **C7**



C7

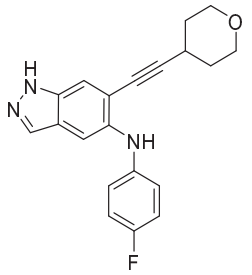
con 3-metil-1-butino en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento y al menos una base. En algunas modalidades, el al menos un reactivo de acoplamiento se elige de CuI y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. En algunas modalidades, la al menos una base se elige de trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

En algunas modalidades, se describe un método para preparar un compuesto de fórmula **S6**



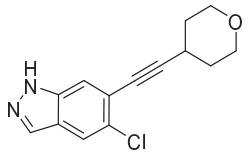
S6

una sal de este, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores, que comprende calentar una solución que comprende un compuesto de Fórmula **C15**



C15

con al menos una base. En algunas modalidades, el método comprende además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **C14**

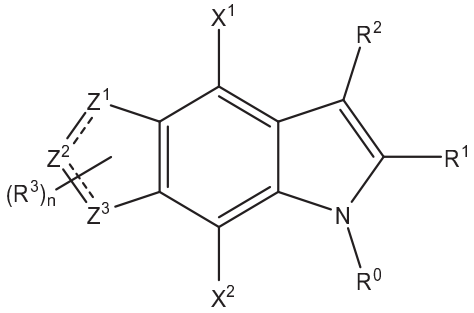


C14

con 4-fluoroanilina, al menos una base y al menos un precatalizador de paladio para preparar el compuesto de Fórmula **S6**. En algunas modalidades, la al menos una base es *t*-butóxido de sodio. En algunas modalidades, el al menos un precatalizador de paladio es BrettPhos Pd G4.

IV. Modalidades ilustrativas

1. Un compuesto de Fórmula (**I**):



(**I**),

un tautómero de estos, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores;

en donde:

(i) $\mathbf{R^0}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^A}$; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$,

en donde cada $\mathbf{R^A}$ se elige independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo y alquilamida, y en donde los anillos

aromáticos de 5 a 10 miembros y los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos y metoxi;

(ii) **R^1** se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ácido carboxílico,

ciano y

grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,

(b) grupos alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ciano y

grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(c) heterociclos C_1-C_8 y

(d) grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

(iii) **R^2** se elige de:

hidrógeno,

ciano,

halógenos,

grupos alquilamida,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con

un grupo oxo,

un grupo alcoxi C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico,

un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros,

un grupo ciano,

un grupo amino,

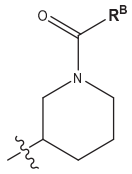
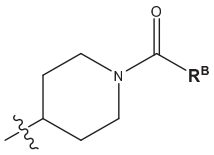
un grupo aminoalquilo,

un grupo alquilamida,

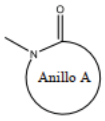
un grupo alquilsulfonilo,

un grupo alquilsulfonamida,

un grupo alquilsulfóxido,

un grupo  o  en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo,

un grupo N-C(O)-$\mathbf{R^B}$, en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo.

un grupo  en donde el **Anillo A** se elige de anillos de 4-8 miembros que comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**, y/o un grupo ácido carboxílico esterificado con un ácido urónico,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquinilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-$CO_2\mathbf{R^4}$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-$C(O)NH_2$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

$C(O)N\mathbf{R^6R^7}$, en donde $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ se eligen independientemente de

hidrógeno,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

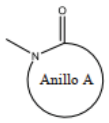
heterociclos de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos de ciano, halógenos,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido de halógenos, ciano, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos $SO_2\mathbf{R^5}$, en donde R^5 se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos 

en donde el **Anillo A** es un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**;

(iv) $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ se eligen independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxi, grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(v) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre y cuando no más de un ≡ es un doble enlace;

(vi) cada $\mathbf{R^3}$ se elige independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alcoxi C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo y alcoxi lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(vii) **n** es un número entero elegido de 0, 1, 2 y 3; y

(viii) $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ se eligen independientemente de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde cuando $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y/o $\mathbf{Z^3}$ son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno, alquilos C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos o ciano.

2. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1, 14 o 16, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde $\mathbf{R^0}$ se elige de anillos heteroarilo.

3. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1, 14 o 16, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde $\mathbf{R^0}$ es fenilo.

4. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, 14 o 16, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde $\mathbf{R^0}$ está sustituido con 1-2 sustituyentes.

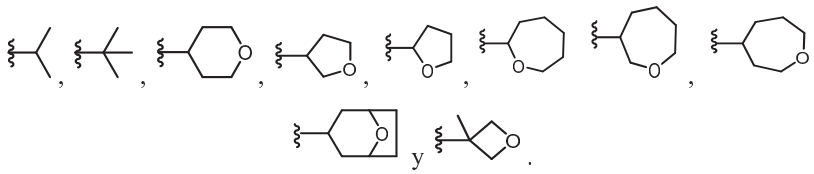
5. El compuesto de la modalidad cualquiera de las modalidades 1-4, 14 o 16, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde los 1-2 sustituyentes se eligen independientemente de halógenos y grupos alquilo C_1-C_4.

6. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, 14 o 16, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde $\mathbf{R^0}$ está sustituido con un flúor y/o un grupo metilo.

7. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1, 14 o 16, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde $\mathbf{R^1}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_3 lineales y ramificados y grupos alquilo C_4-C_6 cíclicos.

8. El compuesto de cualquiera de las modalidades 7, 14 o 16, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde $\mathbf{R^1}$ se elige de grupos alquilo C_6 cíclicos en donde 1 átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo.

9. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-8, 14 o 16, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde $\mathbf{R^1}$ se elige de:



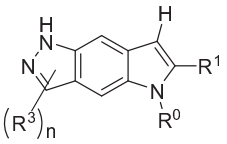
y .

10. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1, 14 o 16, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde al menos uno de $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ es nitrógeno.

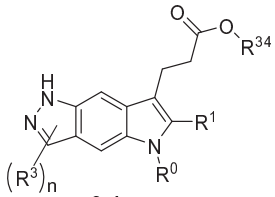
11. El compuesto de la modalidad 10, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde dos de $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ son nitrógeno y el otro se elige de carbono y nitrógeno.

12. El compuesto de la modalidad 1, elegido de compuestos de las Fórmulas **1-6**, **3-4**, **3-5**, **3-6**, **4-3**, **5-3**, **6-4**, **7-4**, **8-4**, **12-1** y **12-2**:

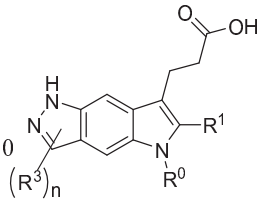
un



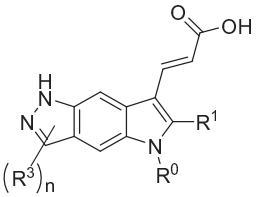
1-6



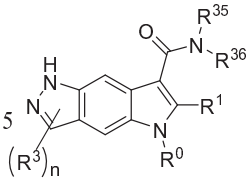
3-4



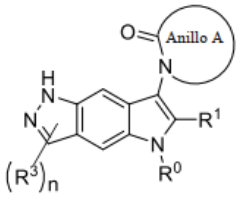
3-5



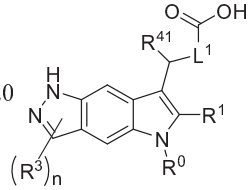
3-6



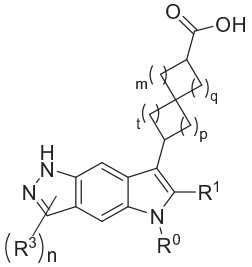
4-3



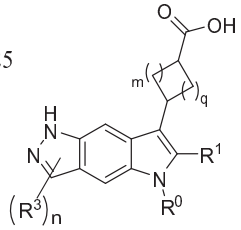
5-3



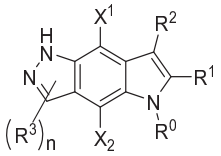
6-4



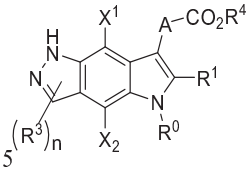
7-4



8-4



12-1



12-2

tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde:

R^0, **R^1**, **R^2**, **R^3**, **R^4**, **X^1**, **X^2**, **A,** y **n** están definidos para compuestos de Fórmula (I),

R^{34} se selecciona de grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

R[35] y **R[36]** se seleccionan de grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos; o **R[35]** y **R[36]**, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

R[41] se selecciona de H, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

L[1] se elige de:

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **L[1]** están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,

m es un número entero elegido de 0-3 y **q** es un número entero elegido de 0-3, siempre y cuando:

(i) si **m** es 0, entonces **q** es al menos 1; y

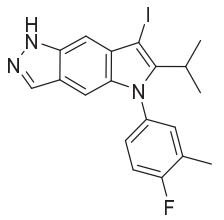
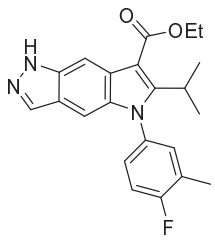
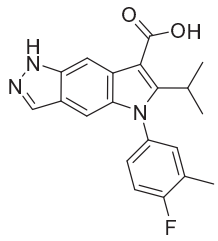
(ii) si **q** es 0, entonces **m** es al menos 1;

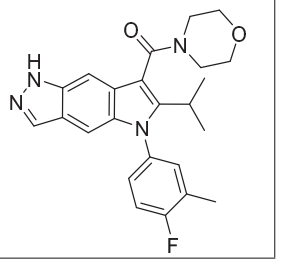
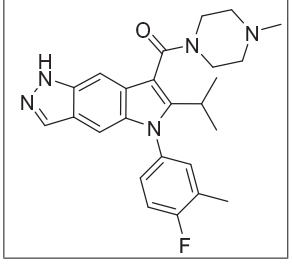
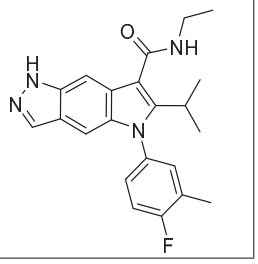
y **t** es un número entero elegido de 0-3, y **p** es un número entero elegido de 0-3, siempre y cuando:

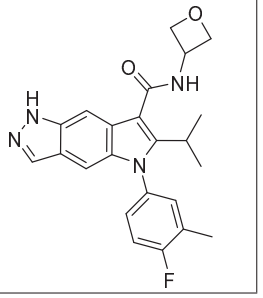
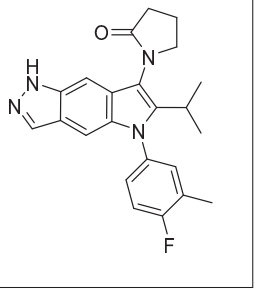
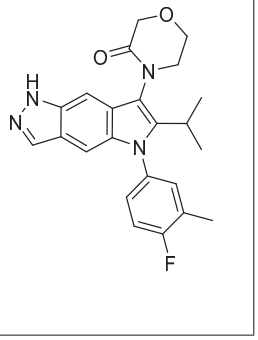
(i) si **t** es 0, entonces **p** es al menos 2; y

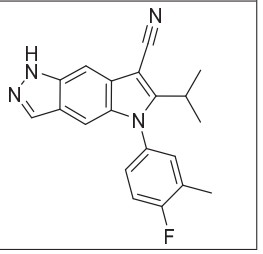
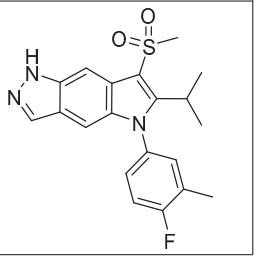
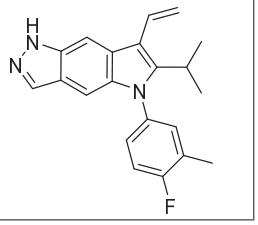
(ii) si **p** es 0, entonces **t** es al menos 2.

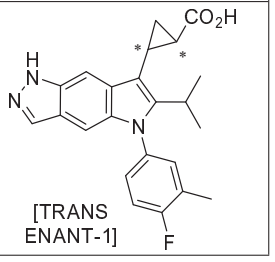
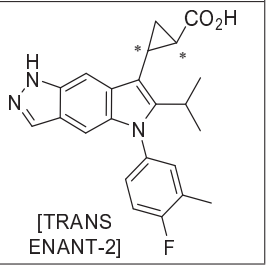
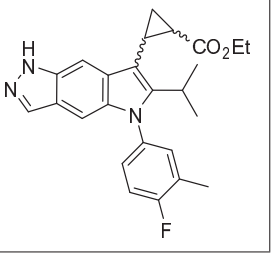
13. Un compuesto seleccionado de:

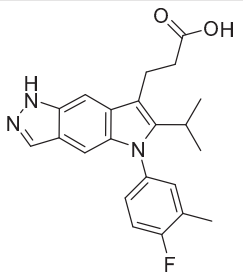
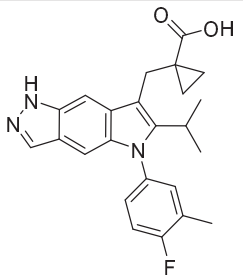
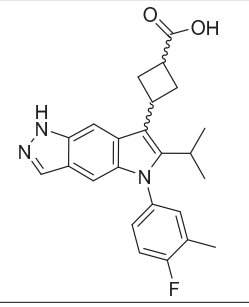
1	2	3
		

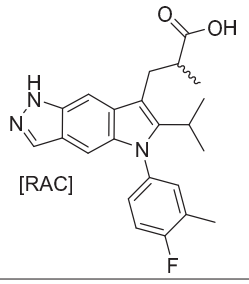
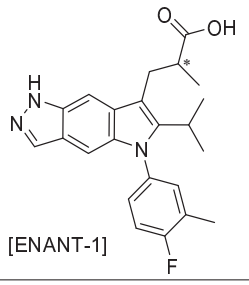
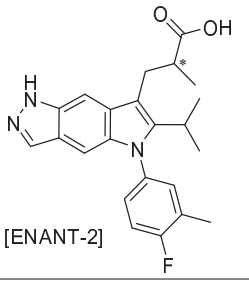
4	5	6
		

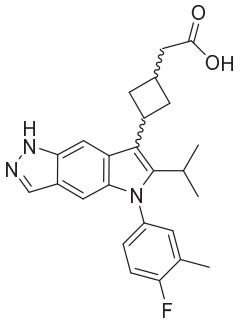
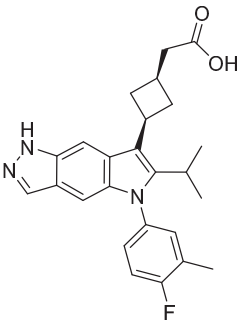
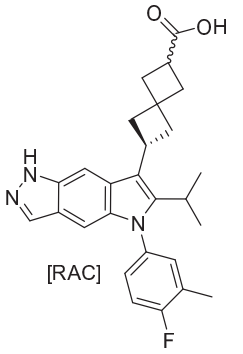
7	8	9
		

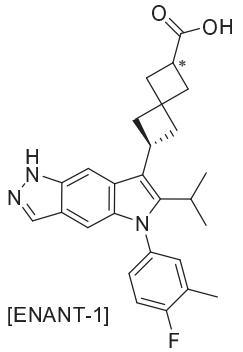
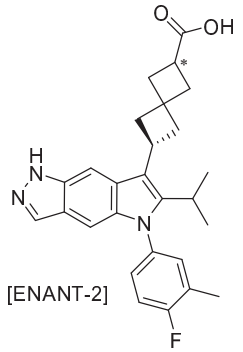
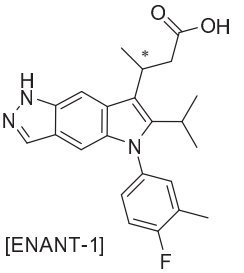
10	11	12
		

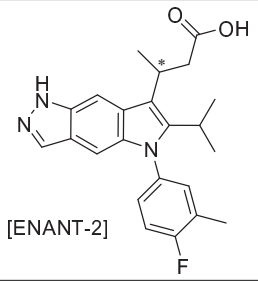
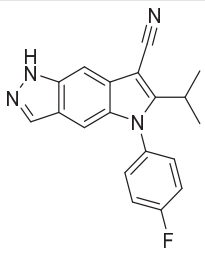
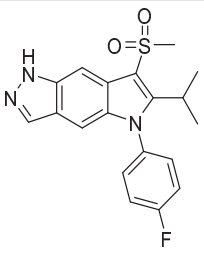
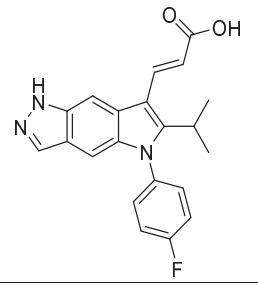
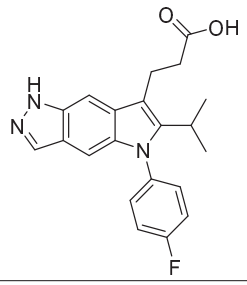
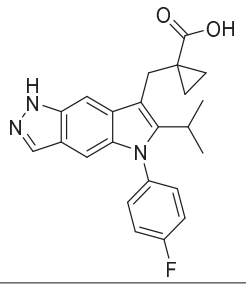
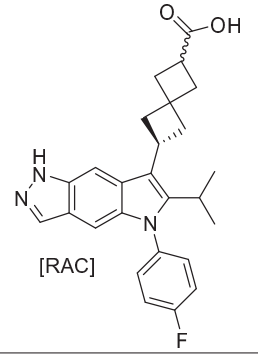
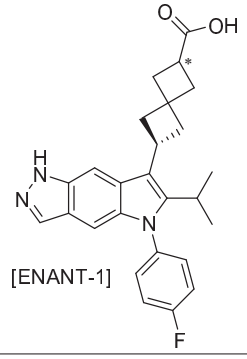
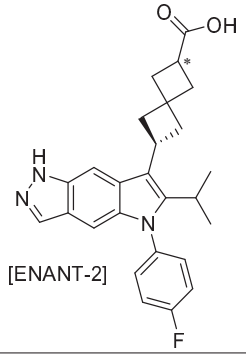
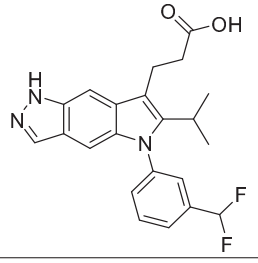
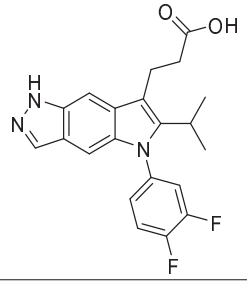
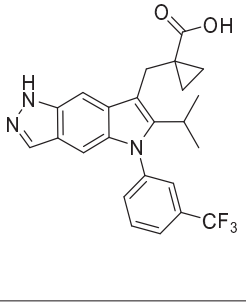
13	14	15
 [TRANS ENANT-1]	 [TRANS ENANT-2]	

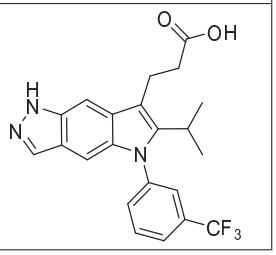
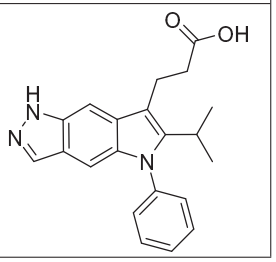
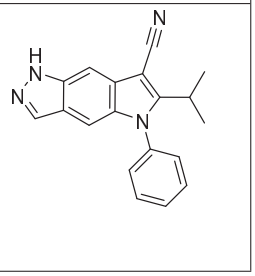
16	17	18
		

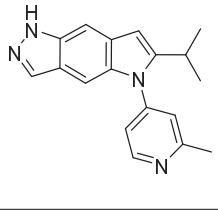
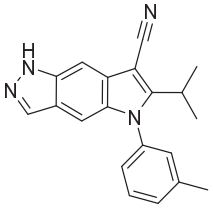
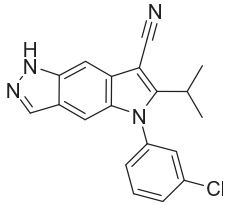
19	20	21
 [RAC]	 [ENANT-1]	 [ENANT-2]

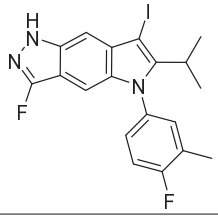
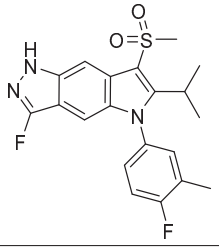
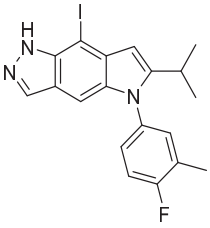
22	23	24
		 [RAC]

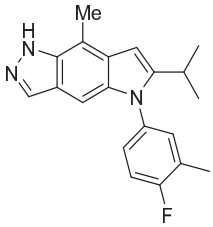
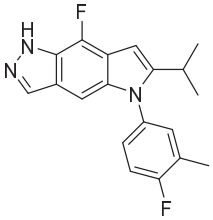
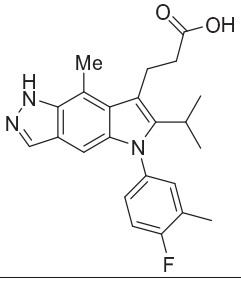
25	26	27
 [ENANT-1]	 [ENANT-2]	 [ENANT-1]

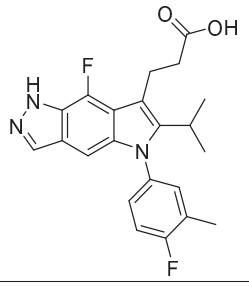
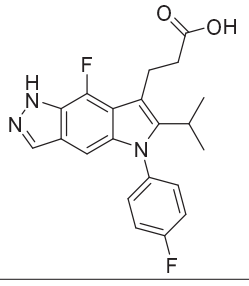
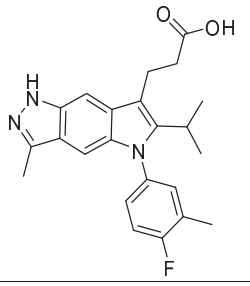
28	29	30
 [ENANT-2]		
31	**32**	**33**
		
34	**35**	**36**
 [RAC]	 [ENANT-1]	 [ENANT-2]
37	**38**	**39**
		

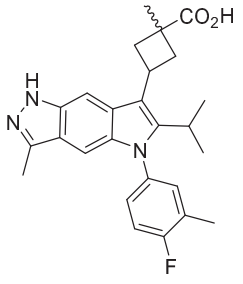
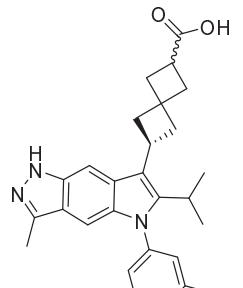
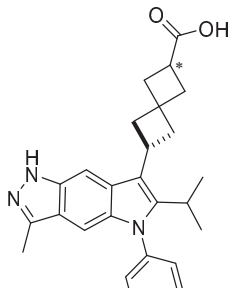
40	41	42
		

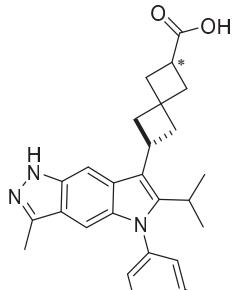
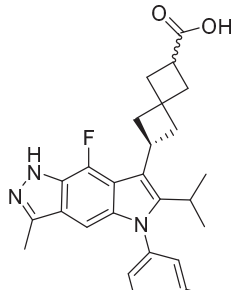
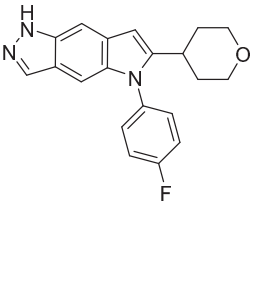
43	44	45
		

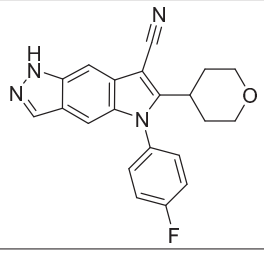
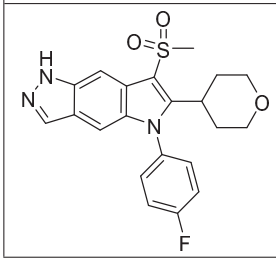
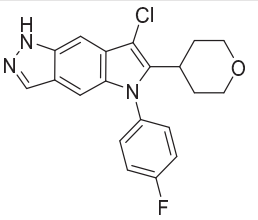
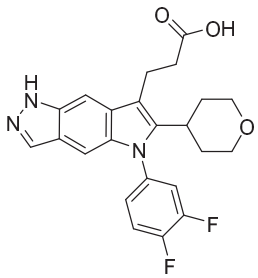
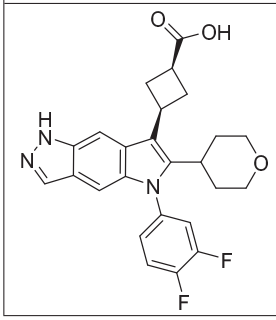
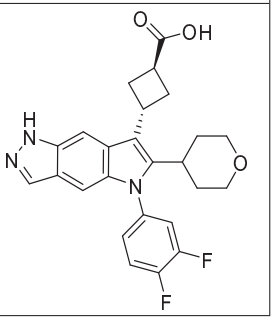
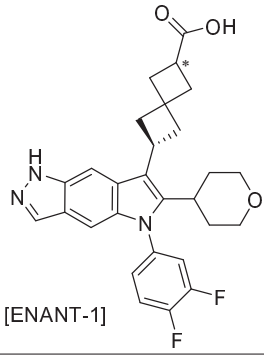
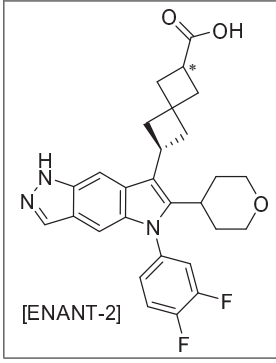
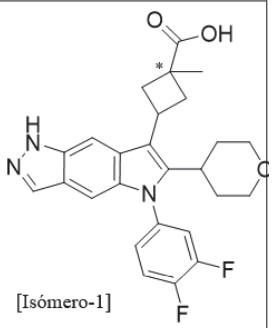
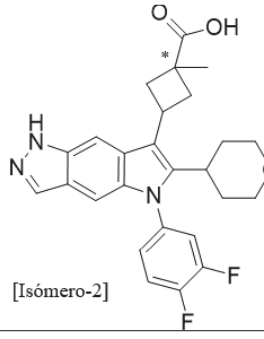
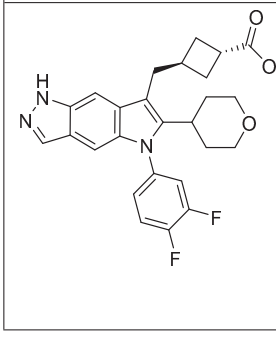
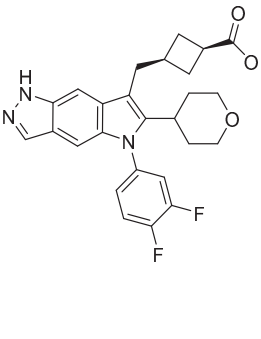
46	47	48
		

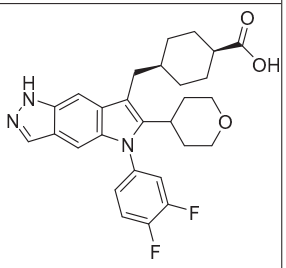
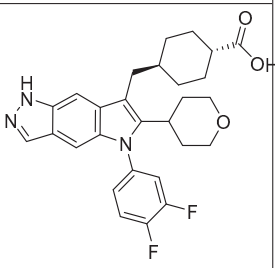
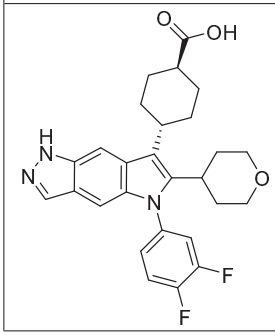
49	50	51
		

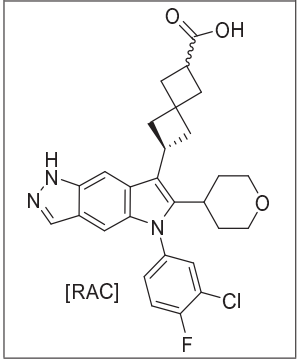
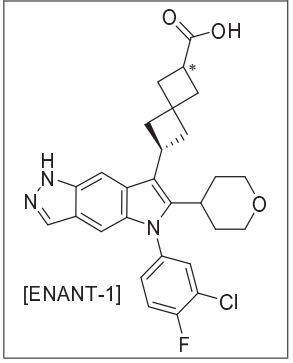
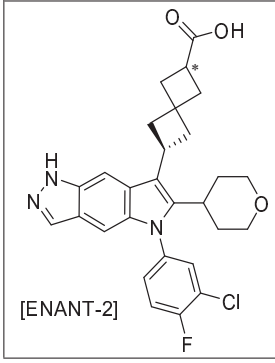
52	53	54
		

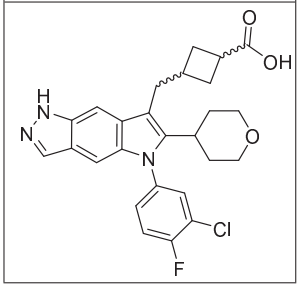
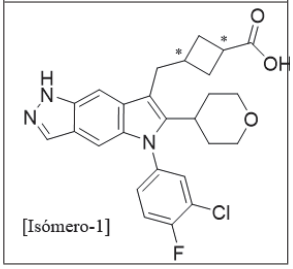
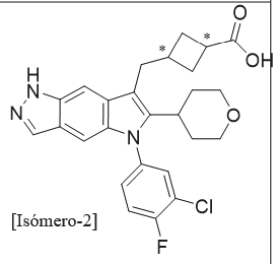
55	56	57
	 [Rac]	 [ENANT-1]

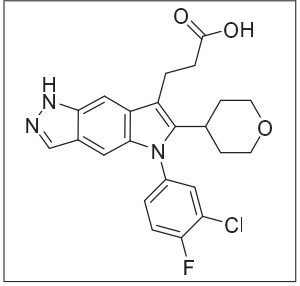
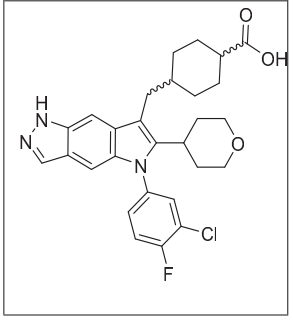
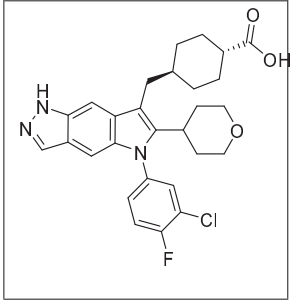
58	59	60
 [ENANT-2]	 [Rac]	

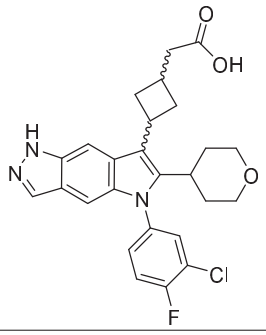
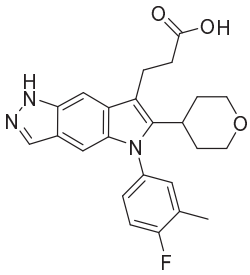
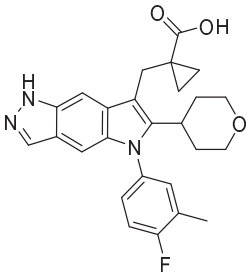
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
 [ENANT-1]	 [ENANT-2]	 [Isómero-1]
70	71	72
 [Isómero-2]		

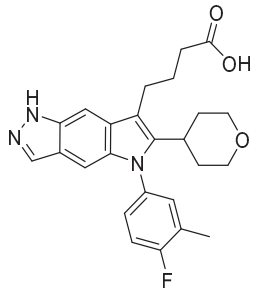
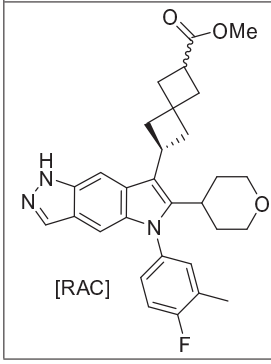
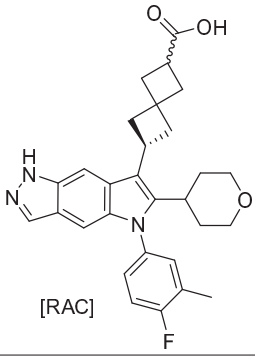
73	74	75
		

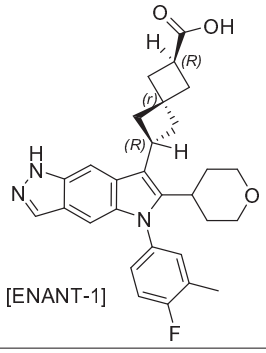
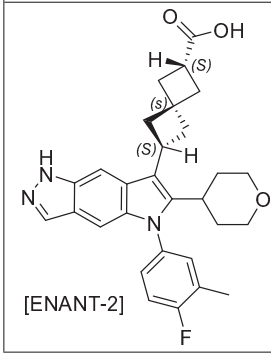
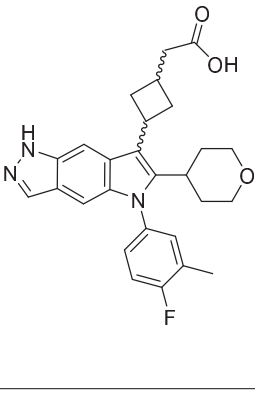
76	77	78
 [RAC]	 [ENANT-1]	 [ENANT-2]

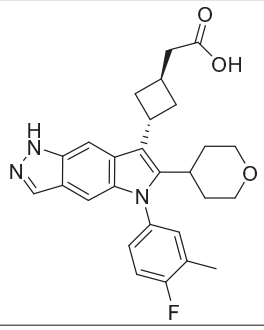
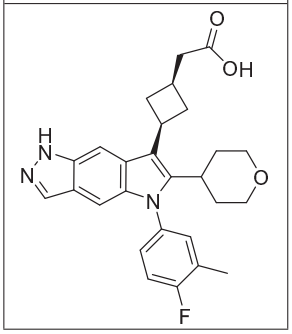
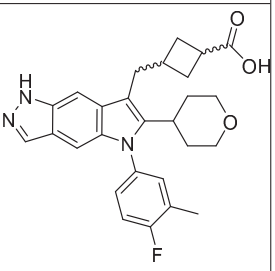
79	80	81
	 [Isómero-1]	 [Isómero-2]

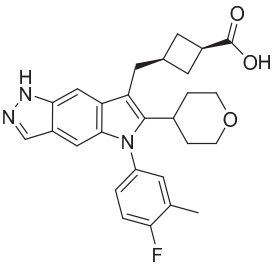
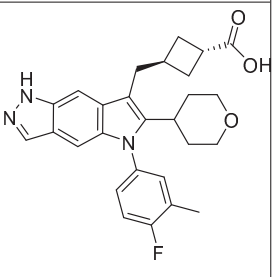
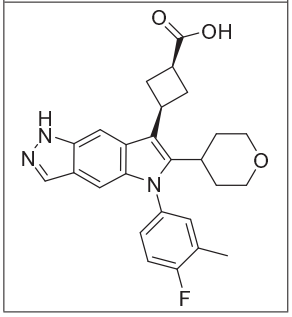
82	83	84
		

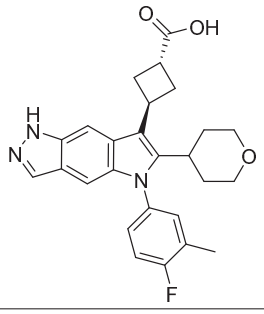
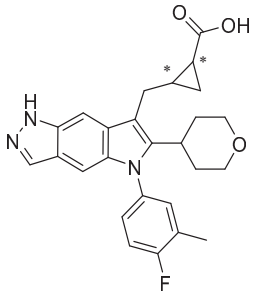
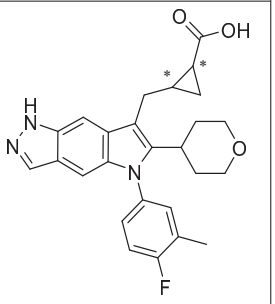
85	86	87
		

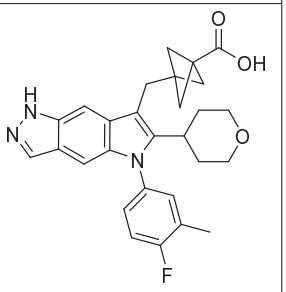
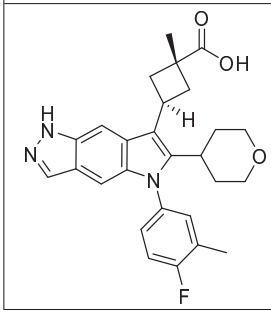
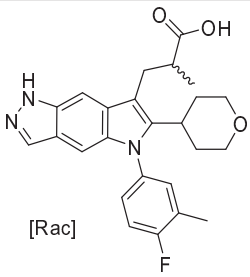
88	89	90
		

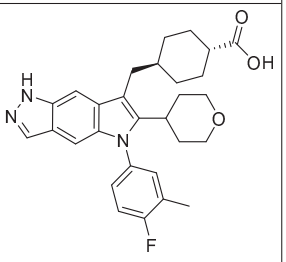
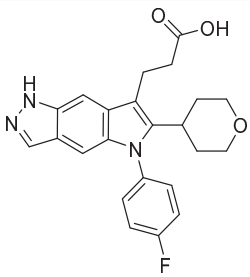
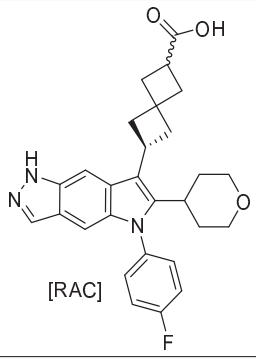
91	92	93
		

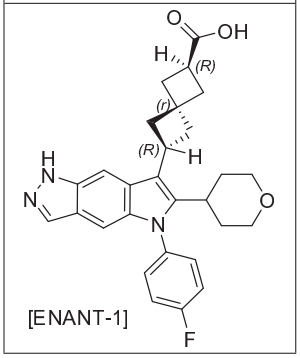
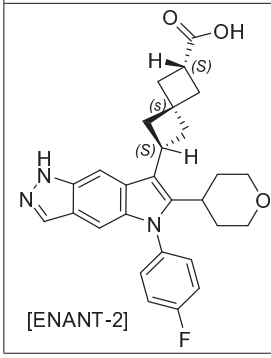
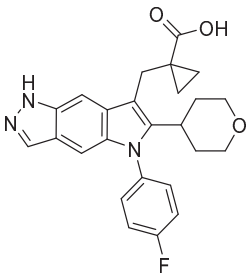
94	95	96
		

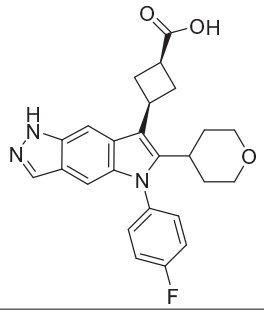
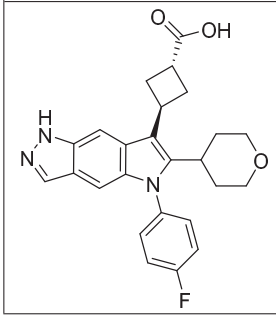
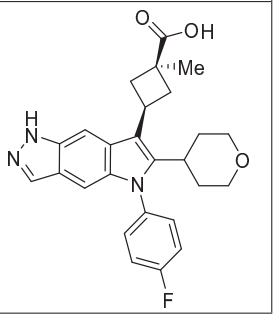
97	98	99
		

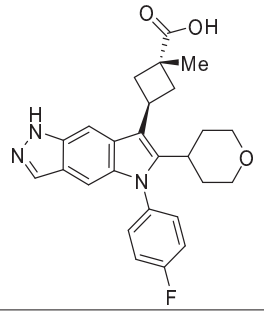
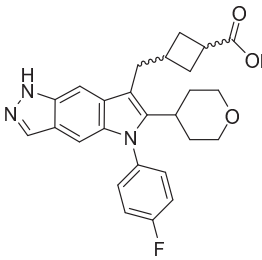
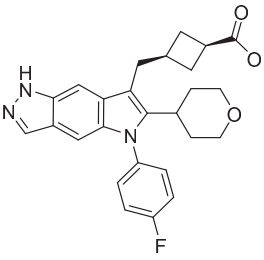
100	101	102
	 [TRANS-ENANT-1]	 [TRANS-ENANT-2]

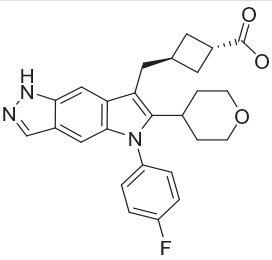
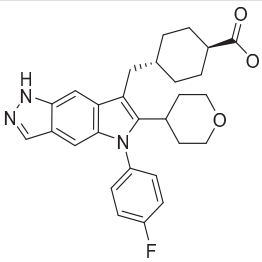
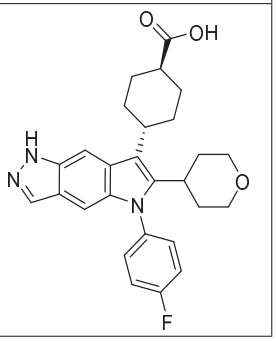
103	104	105
		 [Rac]

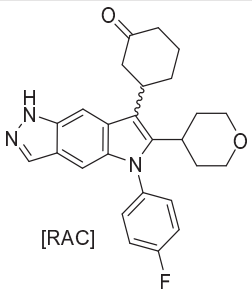
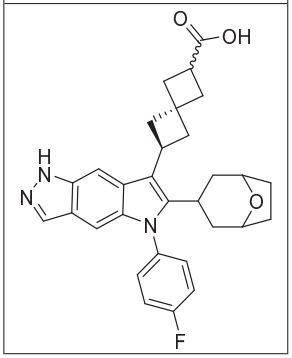
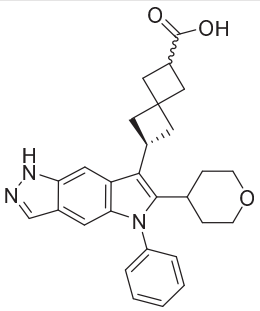
106	107	108
		 [RAC]

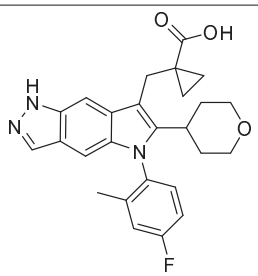
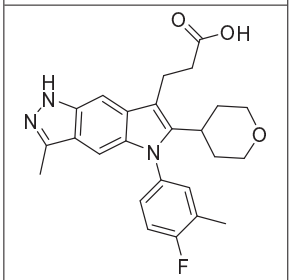
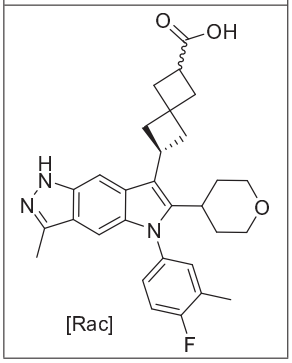
109	110	111
 [ENANT-1]	 [ENANT-2]	

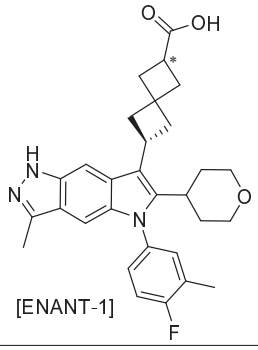
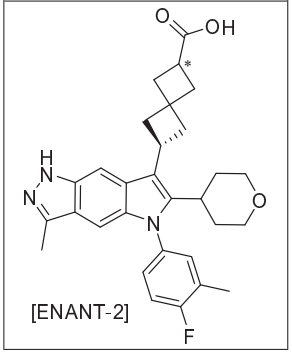
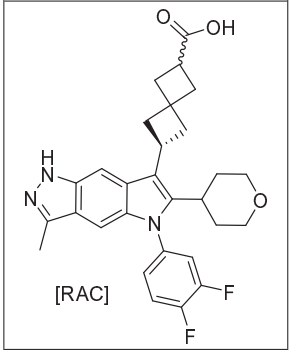
112	113	114
		

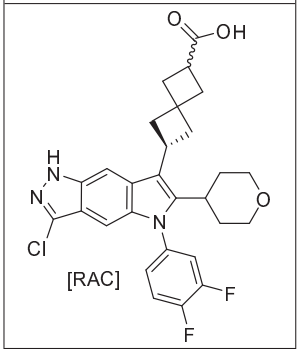
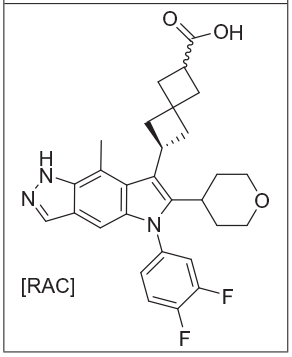
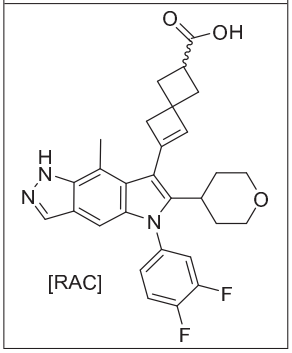
115	116	117
		

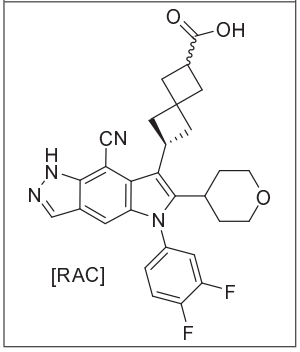
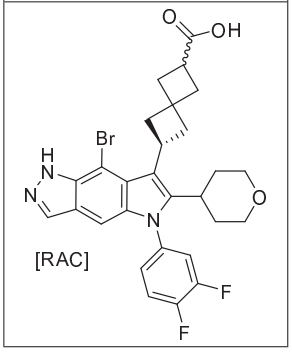
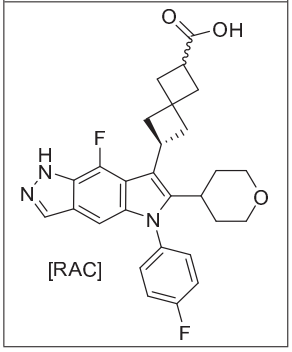
118	119	120
		

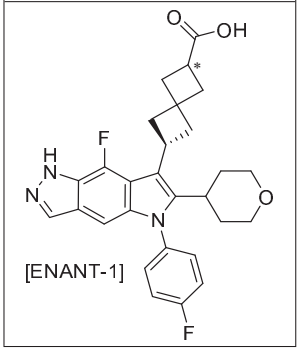
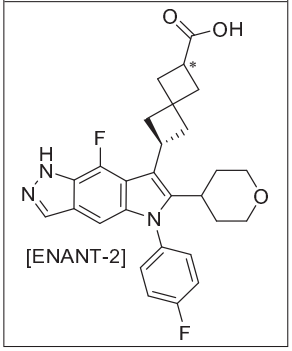
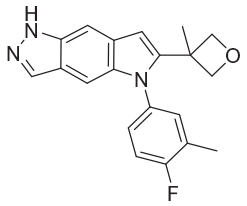
121	122	123
 [RAC]		

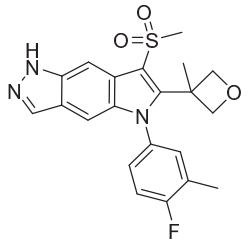
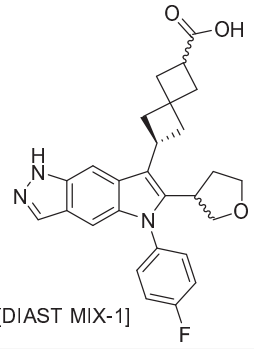
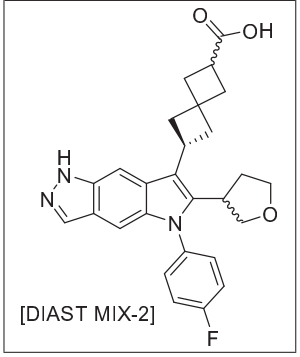
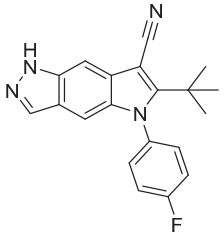
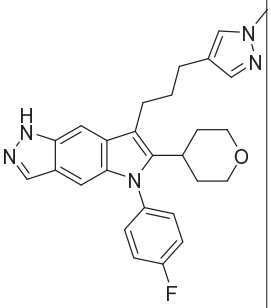
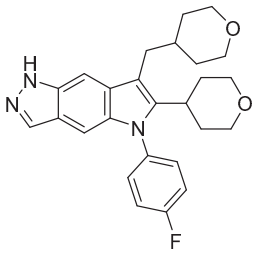
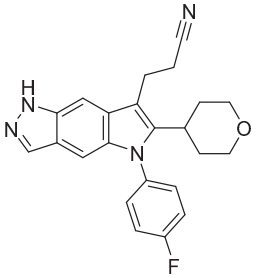
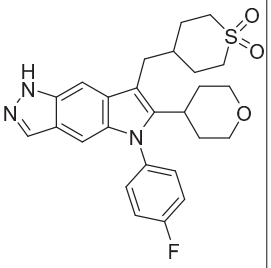
124	125	126
		 [Rac]

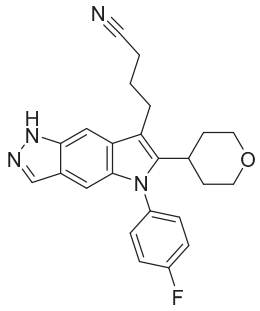
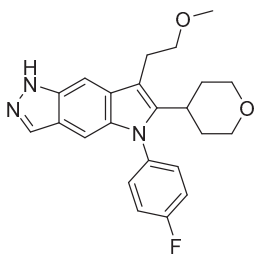
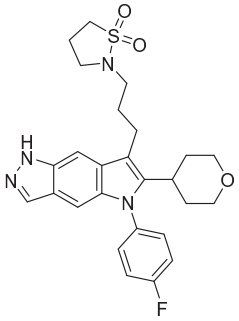
127	128	129
 [ENANT-1]	 [ENANT-2]	 [RAC]

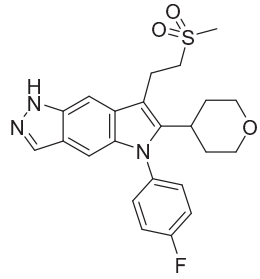
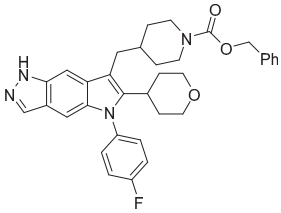
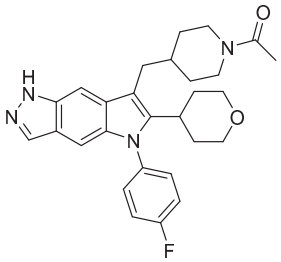
130	131	132
		
[RAC]	[RAC]	[RAC]

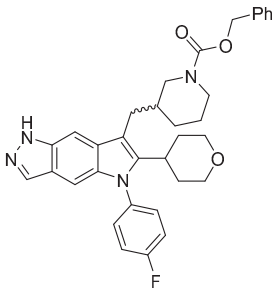
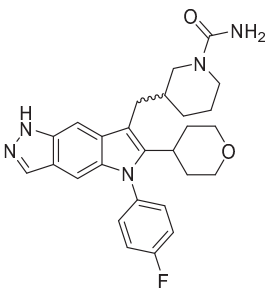
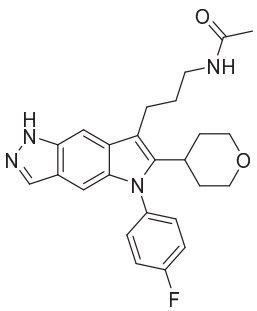
133	134	135
		
[RAC]	[RAC]	[RAC]

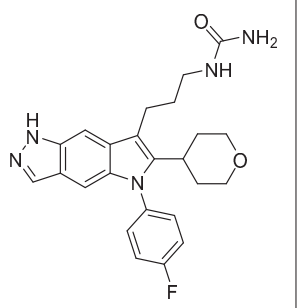
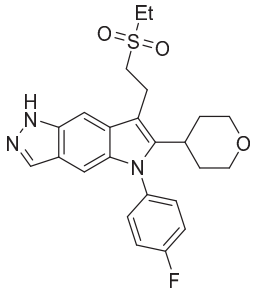
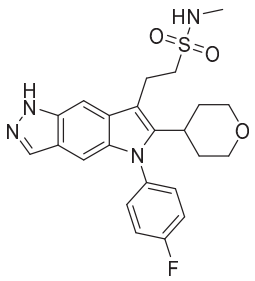
136	137	138
		
[ENANT-1]	[ENANT-2]	

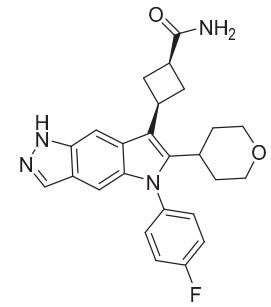
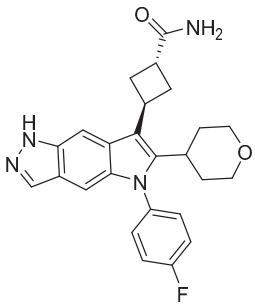
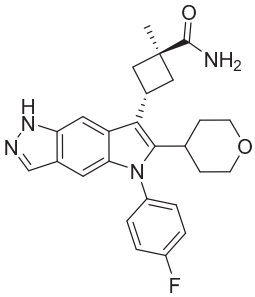
139	140	141
		 [DIAST MIX-1]
142	143	144
 [DIAST MIX-2]		
145	146	147
		

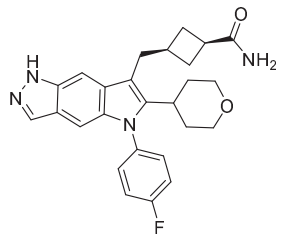
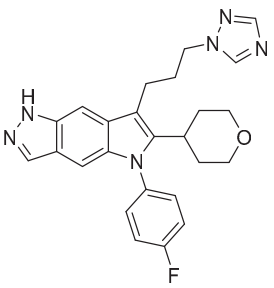
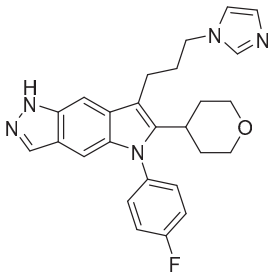
148	149	150
		

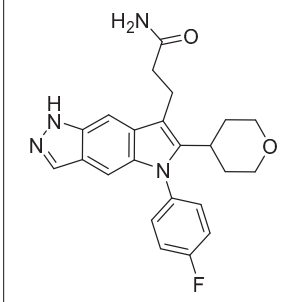
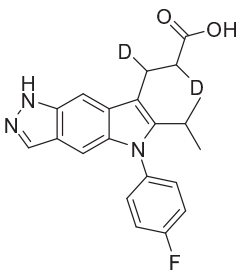
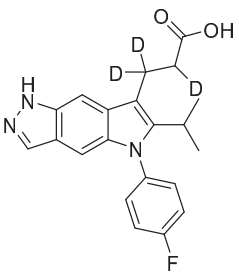
151	152	153
		

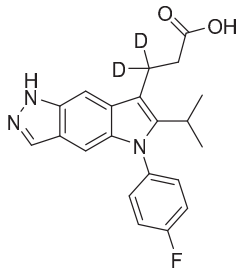
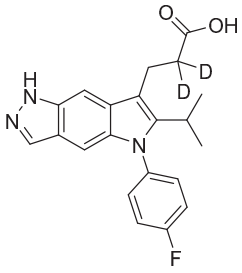
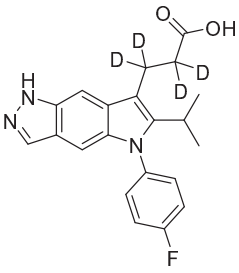
154	155	156
		

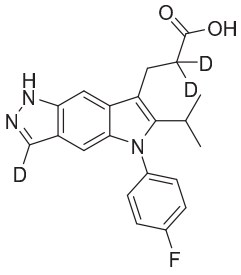
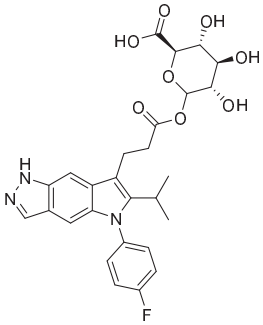
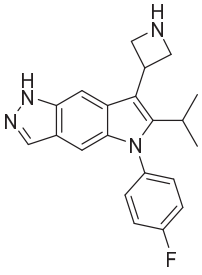
157	158	159
		

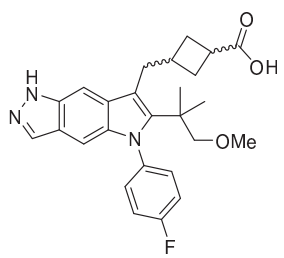
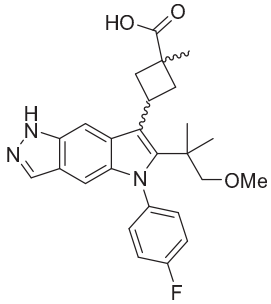
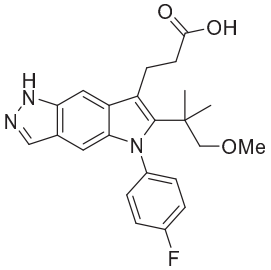
160	161	162
		

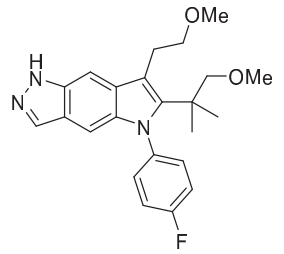
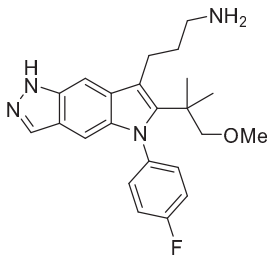
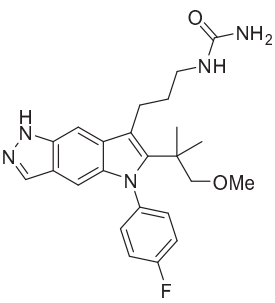
163	164	165
		

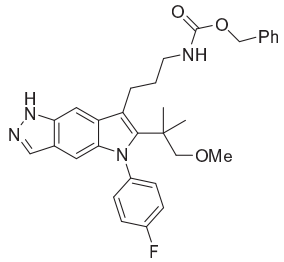
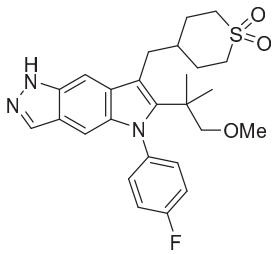
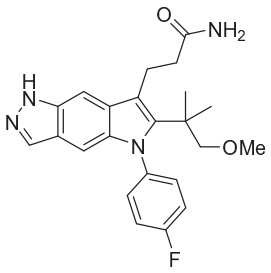
166	167	168
		

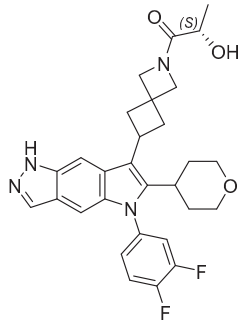
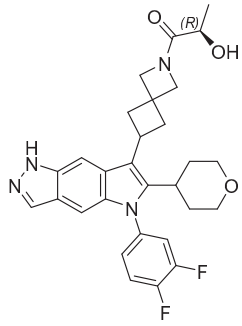
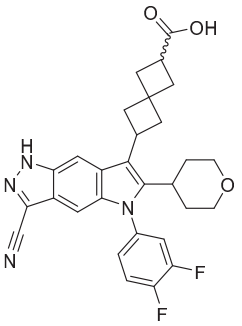
169	170	171
		

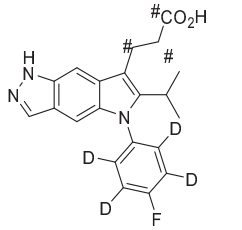
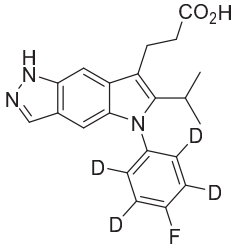
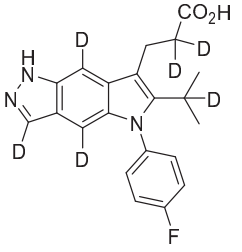
172	173	174
		

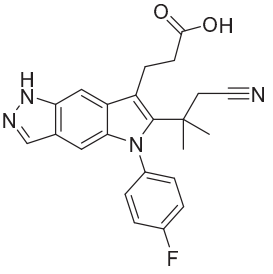
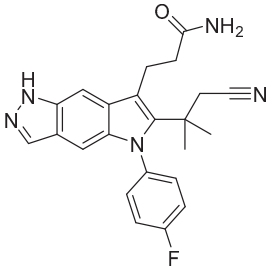
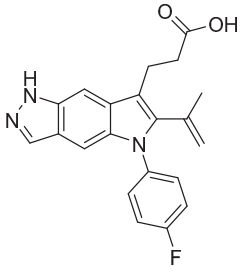
175	176	177
		

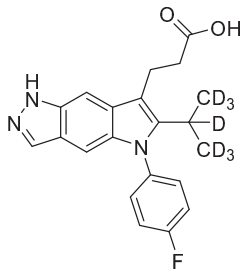
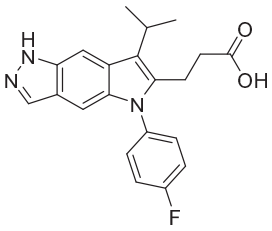
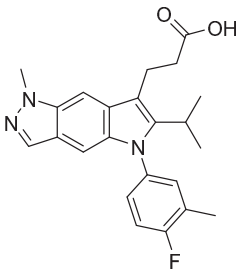
178	179	180
		

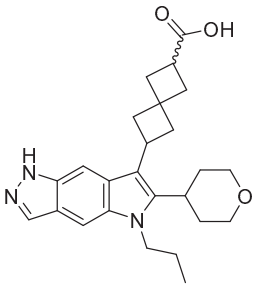
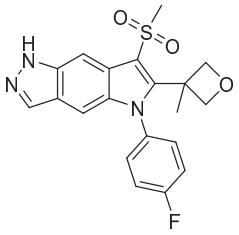
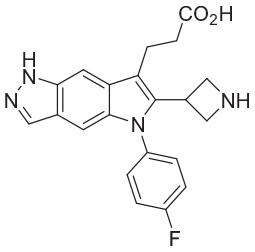
181	182	183
		

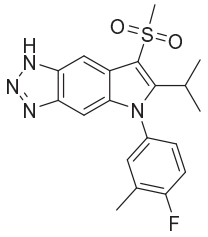
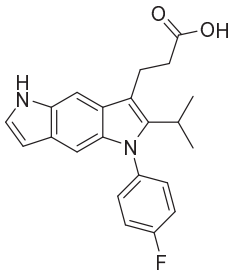
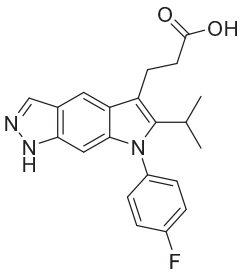
184	185	186
		

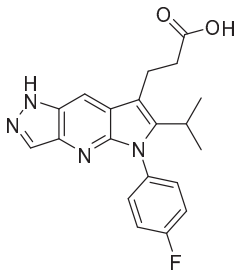
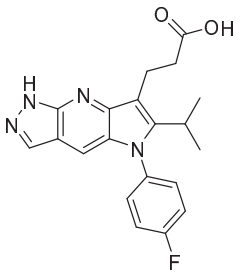
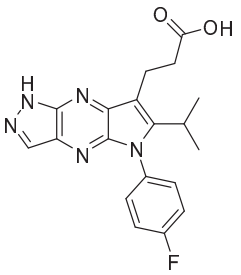
187	188	189
		

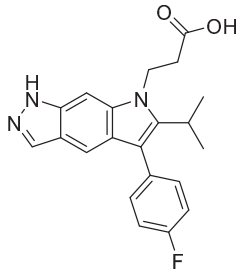
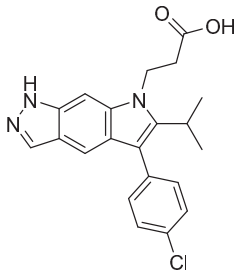
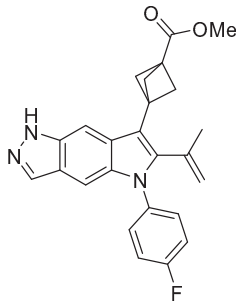
190	191	192
		

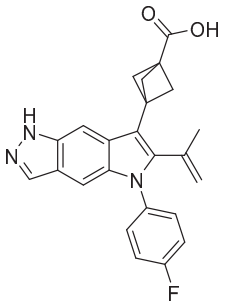
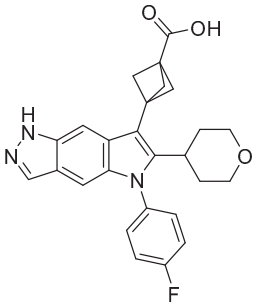
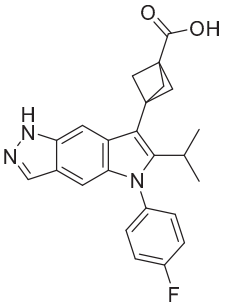
193	194	195
		

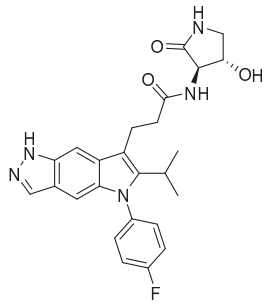
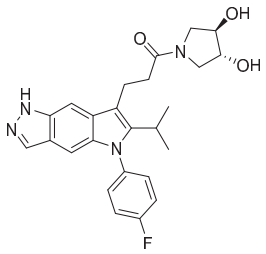
196	197	198
		

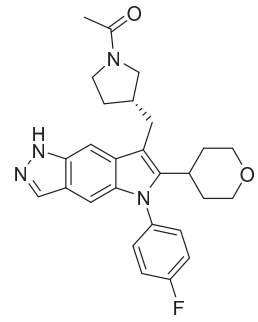
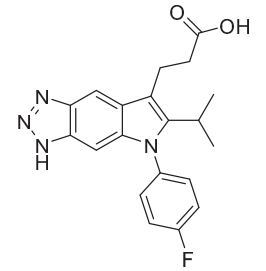
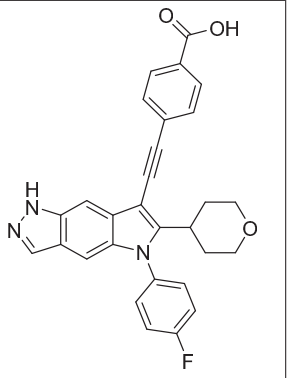
199	200	201
		

202	203	204
		

205	206	207
		

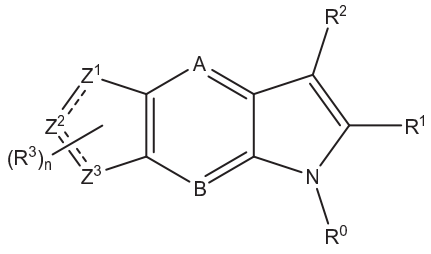
208	209	210
		

211	212
	

213	214	215
		

y tautómeros de este, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y tautómeros, y derivados deuterados de los compuestos, los tautómeros y las sales.

14. Un compuesto de Fórmula (**II**):



(**II**)

un tautómero de estos, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores;

en donde:

(i) **A** y **B** se eligen cada uno independientemente de N y C-$\mathbf{X^1}$

(ii) $\mathbf{R^0}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^A}$; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$,

en donde cada $\mathbf{R^A}$ se elige independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo y alquilamida, y en donde los anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos y metoxi;

(iii) $\mathbf{R^1}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ácido carboxílico,

ciano y

grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,

(b) grupos alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ciano y

grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(c) heterociclos C_1-C_8 y

(d) grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

(iv) $\mathbf{R^2}$ se elige de:

hidrógeno,

ciano,

halógenos,

grupos alquilamida,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con

un grupo oxo,

un grupo alcoxi C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico,

un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros,

un grupo ciano,

un grupo amino,

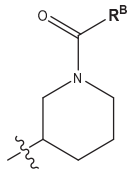
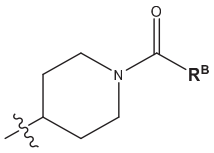
un grupo aminoalquilo,

un grupo alquilamida,

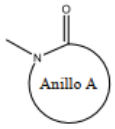
un grupo alquilsulfonilo,

un grupo alquilsulfonamida,

un grupo alquilsulfóxido,

un grupo  o  en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo,

un grupo N-C(O)-$\mathbf{R^B}$, en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo.

un grupo  en donde el **Anillo A** se elige de anillos de 4-8 miembros que comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**, y/o un grupo ácido carboxílico esterificado con un ácido urónico,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquinilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-$CO_2\mathbf{R^4}$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-$C(O)NH_2$, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

C(O)N$\mathbf{R^6R^7}$, en donde $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ se eligen independientemente de

hidrógeno,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

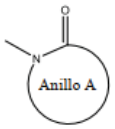
heterociclos de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos de ciano, halógenos,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido de halógenos, ciano, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos $SO_2\mathbf{R^5}$, en donde R^5 se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos 

en donde el **Anillo A** es un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**;

(v) $\mathbf{X^1}$ se elige de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxi, grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de grupos alquilo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(vi) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre y cuando no más de un ≡ es un doble enlace;

(vii) cada $\mathbf{R^3}$ se elige independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alcoxi C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo y alcoxi lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(viii) **n** es un número entero elegido entre 0, 1, 2 y 3; y

(ix) $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ se eligen independientemente de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde cuando $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y/o $\mathbf{Z^3}$ son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno, alquilos C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos o ciano.

15. El compuesto de la modalidad 14, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde

(i) $\mathbf{R^0}$ se elige de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$, en donde cada $\mathbf{R^A}$ se elige independientemente de halógenos;

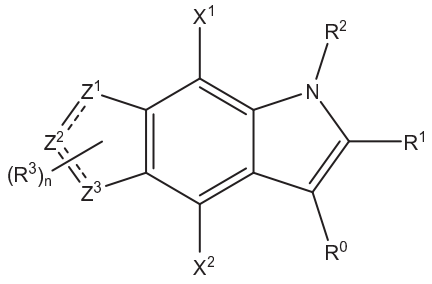
(ii) $\mathbf{R^1}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos;

(iii) $\mathbf{R^2}$ se elige de grupos $\mathbf{A}$-$CO_2\mathbf{R^4}$, en donde $\mathbf{A}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, y en donde $\mathbf{R^4}$ se elige de hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos;

(iv) $\mathbf{X^1}$ es hidrógeno; y

(v) $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ se eligen independientemente de carbono y nitrógeno y las valencias de dicho carbono y dicho nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno.

16. Un compuesto de Fórmula (**III**):



(**III**),

un tautómero de estos, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores;

en donde:

(i) $\mathbf{R^0}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^A}$; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$,

en donde cada $\mathbf{R^A}$ se elige independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo y alquilamida, y en donde los anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos y metoxi;

(ii) $\mathbf{R^1}$ se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ácido carboxílico,

ciano y

grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,

(b) grupos alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ciano y

grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(c) heterociclos C_1-C_8 y

(d) grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

(iii) $\mathbf{R^2}$ se elige de:

hidrógeno,

ciano,

halógenos,

grupos alquilamida,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con

un grupo oxo,

un grupo alcoxi C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico,

un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros,

un grupo ciano,

un grupo amino,

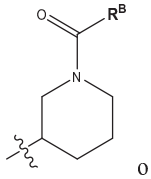
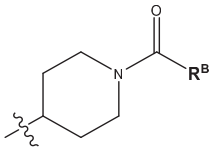
un grupo aminoalquilo,

un grupo alquilamida,

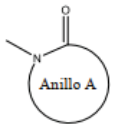
un grupo alquilsulfonilo,

un grupo alquilsulfonamida,

un grupo alquilsulfóxido,

un grupo  o  en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo,

un grupo N-C(O)-$\mathbf{R^B}$, en donde $\mathbf{R^B}$ se elige de grupos amino, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y O-$\mathbf{R^C}$, en donde $\mathbf{R^C}$ se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con un grupo arilo.

un grupo 

en donde el **Anillo A** se elige de anillos de 4-8 miembros que comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**, y/o un grupo ácido carboxílico esterificado con un ácido urónico,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquinilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-CO_2**R**^{4}, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde **R**^{4} se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos **A**-C(O)NH_2, en donde **A** está opcionalmente presente y si está presente, se elige de grupos alquilo y alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos alquilo C_1-C_8 lineales o ramificados,

alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8 unido a grupos cicloalquilo C_3-C_8,

alquilo C_1-C_8 lineal, ramificado y cíclico unido a cicloalquilo C_3-C_8 unido a unos grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

en donde hasta 3 átomos de carbono de **A** están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos o 1-3 grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos, en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos se eligen de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_4 lineales, ramificados o cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos y

en donde **R**^{4} se elige de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

C(O)N**R**^{6}**R**^{7}, en donde **R**^{6} y **R**^{7} se eligen independientemente de

hidrógeno,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

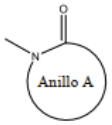
heterociclos de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos de ciano, halógenos,

grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

o **R^6** y **R^7** junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido de halógenos, ciano, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos,

grupos SO_2**R^5**, en donde R^5 se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y

grupos 

en donde el **Anillo A** es un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno del **Anillo A**;

(iv) **X^1** y **X^2** se eligen independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxi, grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(v) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre y cuando no más de un ≡ es un doble enlace;

(vi) cada **R^3** se elige independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alcoxi C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo y alcoxi lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(vii) **n** es un número entero elegido de 0, 1, 2 y 3; y

(viii) **Z^1**, **Z^2** y **Z^3** se eligen independientemente de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde cuando **Z^1**, **Z^2** y/o **Z^3** son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno, alquilos C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos o ciano.

17. El compuesto de la modalidad 16, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, o un derivado deuterado del compuesto, el tautómero o la sal, en donde

(i) **R^0** se elige de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 **R^A**, en donde cada **R^A** se elige independientemente de halógenos;

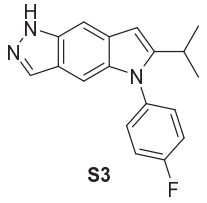
(ii) **R^1** se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos;

(iii) **R^2** se elige de grupos **A**-CO_2**R^4**, en donde **A** se elige de grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, y en donde **R^4** se elige de hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos;

(iv) **X^1** es hidrógeno; y

(v) $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ se eligen independientemente de carbono y nitrógeno y las valencias de dicho carbono y dicho nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno.

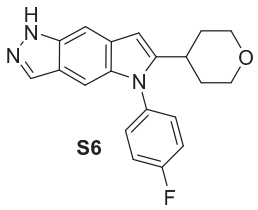
18. Un compuesto de Fórmula **S3**



S3

un tautómero de este, una sal de cualquiera de los anteriores o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores.

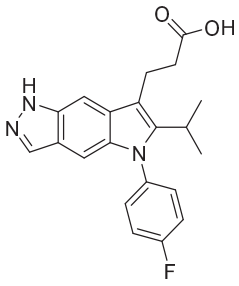
19. Un compuesto de Fórmula **S6**



S6

un tautómero de este, una sal de cualquiera de los anteriores o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores.

20. Un compuesto de Fórmula 32:

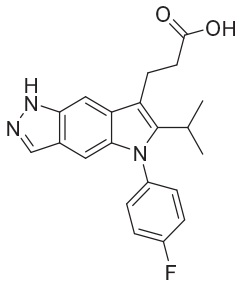


(Compuesto 32),

un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores.

21. Una composición que comprende al menos un compuesto elegido de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-17 y 20, tautómeros de estos, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores.

22. Forma cristalina A del Compuesto 32:



(32).

23. Forma cristalina A de acuerdo con la modalidad 22 en forma sustancialmente pura.

24. Forma cristalina A de acuerdo con la modalidad 22, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la FIGURA 7.

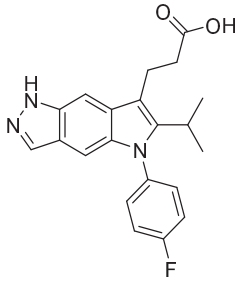
25. Forma cristalina A de acuerdo con la modalidad 22, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2.

26. Forma cristalina A de acuerdo con la modalidad 22, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 10,9 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,1 ± 0,2, 18,6 ± 0,2 y 20,4 ± 0,2.

27. Forma cristalina A de acuerdo con la modalidad 22 que tiene una celda unitaria de monocristal caracterizada como sigue:

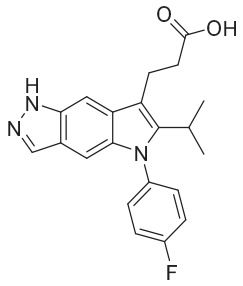
Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a (Å)	9,3 ± 0,1
b (Å)	22,8 ± 0,1
c (Å)	8,6 ± 0,1
α (°)	90 ± 0,1
β (°)	94,7 ± 0,1
γ (°)	90 ± 0,1
V ($Å^3$)	1813,5 ± 0,2
Z/Z′	4/1

28. Una composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32:



(32).

29. Una composición que comprende el Compuesto 32:



(32)

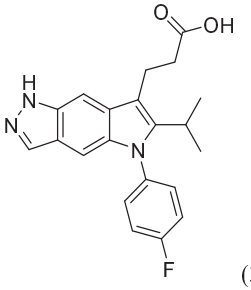
en la Forma cristalina A sustancialmente pura.

30. Una composición que comprende al menos un compuesto activo que consiste esencialmente en el Compuesto 32 en la Forma cristalina A.

31. Forma cristalina A de acuerdo con la modalidad 22, caracterizada por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos tres valores de ppm elegidos de 137,1 ± 0,2, 131,4 ± 0,2, 121,7 ± 0,2, 107,6 ± 0,2 y 98,8 ± 0,2 ppm.

32. Forma cristalina A de acuerdo con la modalidad 22, caracterizada por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -109,8 ± 0,2 ppm.

33. Forma cristalina B del Compuesto 32:



(32).

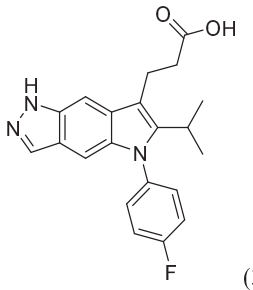
34. Forma cristalina B de acuerdo con la modalidad 33 en forma sustancialmente pura.

35. Forma cristalina B de acuerdo con la modalidad 33, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la FIGURA 13.

36. Forma cristalina B de acuerdo con la modalidad 33, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2.

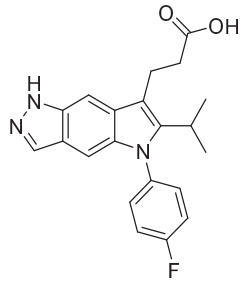
37. Forma cristalina B de acuerdo con la modalidad 33, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 7,8 ± 0,2, 10,0 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,2 ± 0,2, 16,0 ± 0,2 y 20,7 ± 0,2.

38. Una composición que comprende la Forma cristalina B del compuesto 32:



(32).

39. Una composición que comprende el Compuesto 32:



(32)

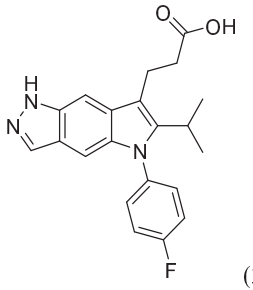
en Forma cristalina B sustancialmente pura.

40. Una composición que comprende al menos un compuesto activo que consiste esencialmente en el Compuesto 32 en la Forma cristalina B.

41. Forma cristalina B de acuerdo con la modalidad 33, caracterizada por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos tres valores de ppm elegidos de 181,5 ± 0,2, 162,1 ± 0,2, 159,6 ± 0,2, 145,6 ± 0,2, 136,1 ± 0,2, 130,1 ± 0,2, 128,0 ± 0,2, 122,6 ± 0,2, 119,3 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 114,8 ± 0,2, 113,3 ± 0,2, 108,8 ± 0,2, 101,8 ± 0,2, 98,0 ± 0,2, 95,8 ± 0,2, 38,0 ± 0,2 y 23,9 ± 0,2 ppm.

42. Forma cristalina B de acuerdo con la modalidad 33, caracterizada por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -112,0 ± 0,2 y/o -117,6 ± 0,2 ppm.

43. Forma cristalina C del Compuesto 32:



(32).

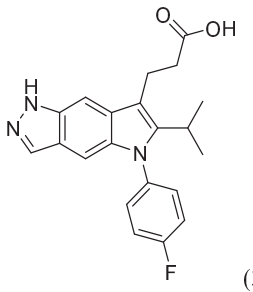
44. Forma cristalina C de acuerdo con la modalidad 43, en forma sustancialmente pura.

45. Forma cristalina C de acuerdo con la modalidad 43, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la FIGURA 18.

46. Forma cristalina C de acuerdo con la modalidad 43, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos dos valores de dos-theta elegidos de 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2 y 17,0 ± 0,2.

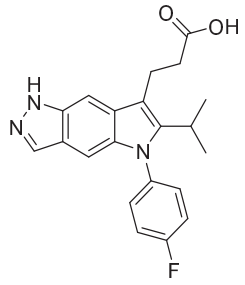
47. Forma cristalina C de acuerdo con la modalidad 43, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 13,1 ± 0,2, 14,7 ± 0,2, 14,9 ± 0,2, 17,0 ± 0,2 y 18,1 ± 0,2.

48. Una composición que comprende la Forma cristalina C del compuesto 32:



(32).

49. Una composición que comprende el Compuesto 32:



(32)

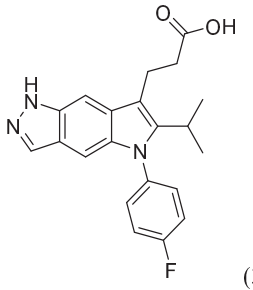
en Forma cristalina C sustancialmente pura.

50. Una composición que comprende al menos un compuesto activo que consiste esencialmente en el Compuesto 32 en la Forma cristalina C.

51. Forma cristalina C de acuerdo con la modalidad 43, caracterizada por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos tres valores de ppm elegidos de 140,0 ± 0,2, 137,5 ± 0,2, 135,6 ± 0,2, 133,7 ± 0,2, 122,1 ± 0,2, 121,4 ± 0,2, 108,1 ± 0,2, 99,2 ± 0,2, 95,5 ± 0,2, 22,7 ± 0,2 y 20,6 ± 0,2 ppm.

52. Forma cristalina C de acuerdo con la modalidad 43, caracterizada por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -109,3 ± 0,2 y/o -112,4 ± 0,2 ppm.

53. Una composición que comprende la Forma cristalina A del Compuesto 32 y la Forma cristalina C del Compuesto 32:



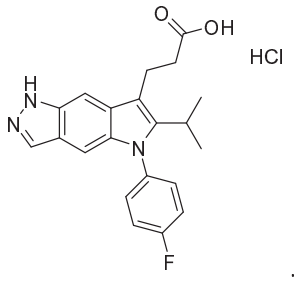
(32).

54. La composición de acuerdo con la modalidad 53, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 15,0 ± 0,2, 15,4 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,0 ± 0,2 y 20,3 ± 0,2.

55. La composición que comprende la Forma cristalina A y la Forma cristalina C de acuerdo con la modalidad 53, caracterizada por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos tres valores de ppm elegidos de 140,1 ± 0,2, 137,2 ± 0,2, 131,5 ± 0,2, 121,8 ± 0,2, 107,7 ± 0,2 y 98,9 ± 0,2 ppm.

56. La composición que comprende la Forma cristalina A y la Forma cristalina C de acuerdo con la modalidad 53, caracterizada por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -109,7 ± 0,2 y/o -112,5 ± 0,2 ppm.

57. Sal monoclorhidrato del Compuesto 32:



.

58. Sal monoclorhidrato del Compuesto 32 de acuerdo con la modalidad 57 que tiene una celda unitaria de monocristal caracterizada como sigue:

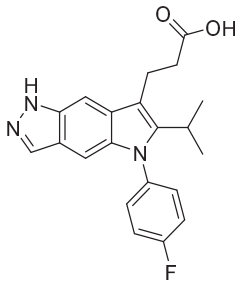
Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
a (Å)	12,2 ± 0,1
b (Å)	18,6 ± 0,1
c (Å)	18,0 ± 0,1
α (°)	90 ± 0,1
β (°)	102,0 ± 0,1
γ (°)	90 ± 0,1
V (Å^3)	3985 ± 0,2
Z/Z′	2/2

59. Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32.

60. Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 de acuerdo con la modalidad 59 que tiene una celda unitaria de monocristal caracterizada como sigue:

Sistema de cristal	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	10,4 ± 0,1
b (Å)	14,0 ± 0,1
c (Å)	14,3 ± 0,1
α (°)	102,2 ± 0,1
β (°)	91,7 ± 0,1
γ (°)	107,7 ± 0,1
V (Å^3)	1934 ± 0,2
Z/Z′	2/2

61. Forma amorfa del Compuesto 32:

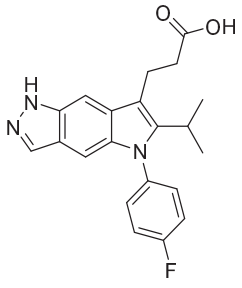


(32).

62. Forma amorfa de acuerdo con la modalidad 61, caracterizada por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a 146,5 ± 0,2 y/o 120,6 ± 0,2 ppm.

63. Forma amorfa de acuerdo con la modalidad 61, caracterizada por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -113,3 ± 0,2 ppm.

64. Solvato de etanol del Compuesto 32:



(32).

65. Solvato de etanol del Compuesto 32 de acuerdo con la modalidad 64, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la FIGURA 24.

66. Solvato de etanol del Compuesto 32 de acuerdo con la modalidad 64, caracterizado por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a al menos tres valores de dos-theta elegidos de 9,8 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 20,5 ± 0,2 y 24,1 ± 0,2.

67. Solvato de etanol del Compuesto 32 de acuerdo con la modalidad 64 que tiene una celda unitaria de monocristal caracterizada como sigue:

Sistema de cristal	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	92. ± 0,1
b (Å)	14,5 ± 0,1
c (Å)	15,5 ± 0,1
α (°)	73,6 ± 0,1
β (°)	75,7 ± 0,1
γ (°)	88,7 ± 0,1
V (Å^3)	1927 ± 0,2
Z/Z′	2/2

68. Solvato de etanol del Compuesto 32 de acuerdo con la modalidad 64, caracterizado por un espectro de RMN ^{13}C que tiene una señal a al menos tres valores de ppm elegidos de 180,1 ± 0,2, 175,2 ± 0,2, 160,1 ± 0,2, 132,3 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 114,1 ± 0,2, 109,3 ± 0,2, 100,2 ± 0,2, 96,9 ± 0,2, 58,2 ± 0,2, 36,9 ± 0,2 y 23,5 ± 0,2 ppm.

69. Solvato de etanol del Compuesto 32 de acuerdo con la modalidad 64, caracterizado por un espectro de RMN ^{19}F que tiene una señal a -112,0 ± 0,2 y/o -115,0 ± 0,2 ppm.

70. Una composición que comprende la forma amorfa del Compuesto 32, la sal monoclorhidrato del Compuesto 32, el hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto 32 y/o el solvato de etanol del Compuesto 32.

71. Un método para el tratamiento de la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-17, 20, 22-27, 31-37, 41-47, 51, 52 y 57-69 o al menos una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 21, 28, 29, 30, 38-40, 48-50, 53-56 y 70.

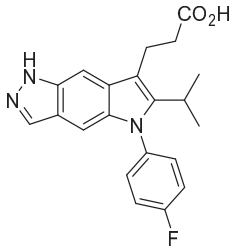
72. El método de la modalidad 71, en donde el paciente tiene una mutación Z en la alfa-1 antitripsina.

73. El método de la modalidad 71, en donde el paciente tiene una mutación SZ en la alfa-1 antitripsina.

74. El método de la modalidad 71, en donde el paciente es homocigoto para mutaciones Z en la alfa-1 antitripsina.

75. El método de la modalidad 71, en donde dicha cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-17, 20, 22-27, 31-37, 41-47, 51, 52 y 57-69 o al menos una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 21, 28, 29, 30, 38-40, 48-50, 53-56 y 70 se administra en combinación con terapia de aumento de AAT y/o terapia de reemplazo de AAT.

76. El método de cualquiera de las modalidades 71-75, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 32

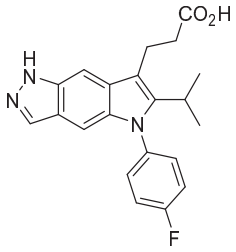


32

.

77. Un método para modular la actividad de la alfa-1 antitripsina que comprende la etapa de poner en contacto dicha alfa-1-antitripsina con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-17, 20, 22-27, 31-37, 41-47, 51, 52 y 57-69.

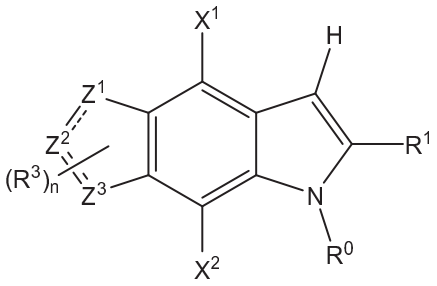
78. El método de la modalidad 77, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 32



32

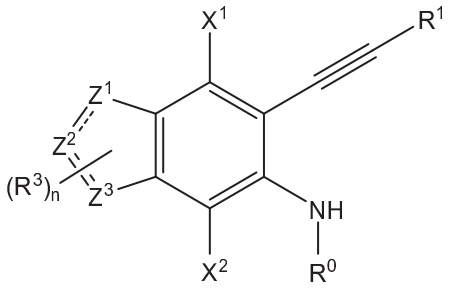
.

79. Un método para preparar un compuesto de Fórmula **I-3**



I-3

una sal de este, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores, que comprende una reacción de acoplamiento de alquino amina interna en un compuesto de Fórmula **I-4**



I-4

o una sal de este,

en donde, en los compuestos de Fórmula **I-3** y compuestos de Fórmula **I-4**,

(i) **R^0** se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 **R^A**; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 **R^A**,

en donde cada **R^A** se elige independientemente de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo y alquilamida, y en donde los anillos aromáticos de 5 a 10 miembros y los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos y metoxi;

(ii) **R^1** se elige de

(a) grupos alquilo C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ácido carboxílico,

ciano y

grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de los grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos,

(b) grupos alcoxi C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes elegidos de

halógenos,

ciano y

grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(c) heterociclos C_1-C_8 y

(d) grupos alquenilo C_2-C_6 lineales, ramificados y cíclicos;

(iii) $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ se eligen independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, hidroxi, grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos se eligen de grupos alquilo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, y en donde los grupos C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

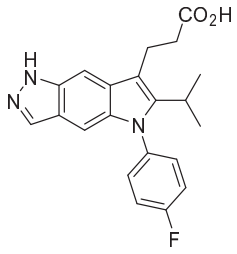
(v) cada === representa un enlace simple o doble, siempre y cuando no más de un === es un doble enlace;

(vi) cada $\mathbf{R^3}$ se elige independientemente de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos y grupos alcoxi C_1-C_6 lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo y alcoxi lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

(vii) **n** es un número entero elegido de 0, 1, 2 y 3; y

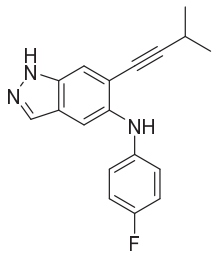
(viii) $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y $\mathbf{Z^3}$ se eligen independientemente de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde cuando $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$ y/o $\mathbf{Z^3}$ son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno, alquilos C_1-C_8 lineales, ramificados y cíclicos o ciano.

80. Un método para preparar un compuesto de fórmula. **32**



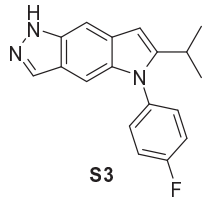
32

una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **C4**



C4

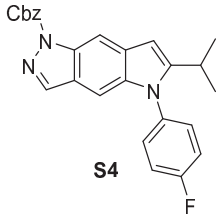
con al menos un ácido para producir un compuesto de Fórmula **S3**



S3

81. El método de la modalidad 80, en donde el al menos un ácido es ácido acético.

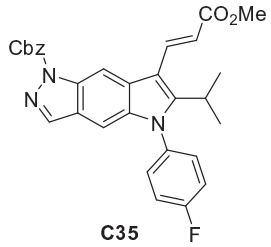
82. El método de la modalidad 80, que comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula **S3** con cloroformiato de bencilo en presencia de al menos una base para producir un compuesto de fórmula **S4**



S4

83. El método de la modalidad 82, en donde la al menos una base se elige de terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-amilato de sodio y metóxido de sodio.

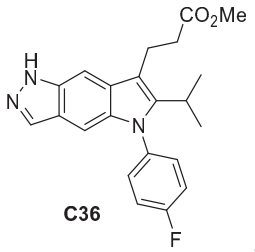
84. El método de la modalidad 83, que comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula **S4** con metil-3,3-dimetoxipropionato en presencia de al menos un ácido para producir un compuesto de fórmula **C35**



C35

85. El método de la modalidad 84, en donde el al menos un ácido se elige de ácido para-toluenosulfónico y ácido para-toluenosulfónico hidratado.

86. El método de cualquiera de las modalidades 85 y 86, que comprende además hidrogenar el compuesto de fórmula **C35** para producir un compuesto de fórmula **C36**



C36

87. El método de la modalidad 86, en donde la hidrogenación se realiza mediante el uso de paladio sobre carbono y gas hidrógeno.

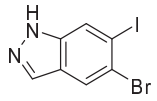
88. El método de cualquiera de las modalidades 86 y 87, que comprende además hidrolizar el compuesto de fórmula **C36** para producir el compuesto de fórmula **32**.

89. El método de la modalidad 88, en donde la hidrólisis comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula **C36** con al menos una base y posterior acidificación con al menos un ácido.

90. El método de la modalidad 88, en donde la hidrólisis comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula **C36** con al menos una base elegida de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y metóxido de sodio y posterior acidificación con al menos un ácido.

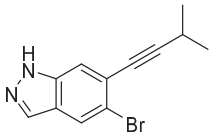
91. El método de la modalidad 88, en donde la hidrólisis comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula **C36** con al menos una base elegida de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y metóxido de sodio y posterior acidificación con al menos un ácido elegido de ácido acético.

92. El método de la modalidad 80, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula **C7**



C7

con 3-metil-1-butino en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento y al menos una base para producir un compuesto de Fórmula **C8**



C8

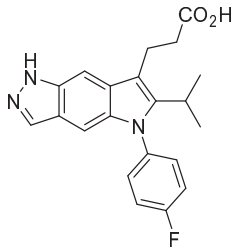
93. El método de la modalidad 92, en donde el al menos un reactivo de acoplamiento se elige de CuI y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$.

94. El método de cualquiera de las modalidades 92 y 93, en donde la al menos una base se elige de trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

95. El método de cualquiera de las modalidades 92-94, que comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula **C8** con 4-fluoroanilina en presencia de un catalizador de paladio y al menos una base para producir el compuesto de fórmula **C4.**

96. El método de la modalidad 95, en donde la al menos una base se elige de terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-amilato de sodio y metóxido de sodio.

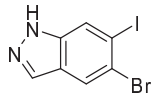
97. Un método para preparar un compuesto de fórmula. **32**



32

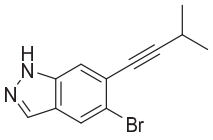
una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **C7**



C7

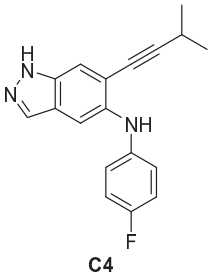
con 3-metil-1-butino en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento y al menos una base para producir un compuesto de Fórmula **C8**



C8

;

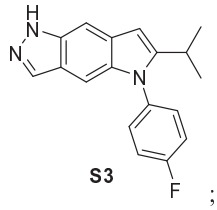
(b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C8** con 4-fluoroanilina en presencia de un catalizador de paladio y al menos una base para producir un compuesto de Fórmula **C4**



C4

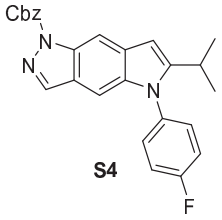
;

(c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **C4** con al menos un ácido para producir un compuesto de Fórmula **S3**



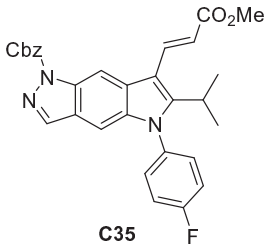
S3 ;

(d) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **S3** con cloroformiato de bencilo en presencia de al menos una base para producir un compuesto de Fórmula **S4**



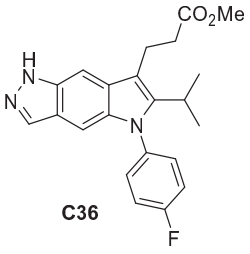
S4 ;

(e) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **S4** con metil-3,3-dimetoxipropionato en presencia de al menos un ácido para producir un compuesto de Fórmula **C35**



C35 ;

(f) hidrogenar el compuesto de Fórmula **C35** para producir un compuesto de Fórmula **C36**



C36 ; y

(g) hidrolizar el compuesto de Fórmula **C36** para producir el compuesto de Fórmula **32**.

98. El método de la modalidad 97, en donde el al menos un reactivo de acoplamiento usado en (a) se elige de CuI y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$.

99. El método de la modalidad 97 o la modalidad 98, en donde la al menos una base en (a) se elige de trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

100. El método de cualquiera de las modalidades 97-99, en donde la al menos una base en (b) se elige de terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-amilato de sodio y metóxido de sodio.

101. El método de cualquiera de las modalidades 97-100, en donde el al menos un ácido en (c) es ácido acético.

102. El método de cualquiera de las modalidades 97-101, en donde la al menos una base en (d) se elige de terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-amilato de sodio y metóxido de sodio.

103. El método de cualquiera de las modalidades 97-102, en donde el al menos un ácido en (e) se elige de ácido para-toluenosulfónico y ácido para-toluenosulfónico hidratado.

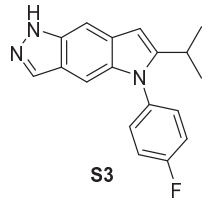
104. El método de cualquiera de las modalidades 97-103, en donde la hidrogenación en (f) se realiza mediante el uso de paladio sobre carbono y gas hidrógeno.

105. El método de cualquiera de las modalidades 97-103, en donde la hidrólisis en (g) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula **C36** con al menos una base y posterior acidificación con al menos un ácido.

106. El método de cualquiera de las modalidades 97-103, en donde la hidrólisis en (g) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula **C36** con al menos una base elegida de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y metóxido de sodio y posterior acidificación con al menos un ácido.

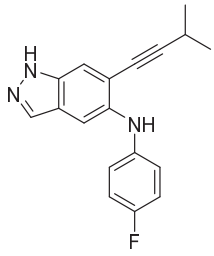
107. El método de cualquiera de las modalidades 97-103, en donde la hidrólisis en (g) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula **C36** con al menos una base elegida de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y metóxido de sodio y posterior acidificación con al menos un ácido elegido de ácido acético.

108. Un método para preparar un compuesto de fórmula **S3**



S3

una sal de este, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **C4**

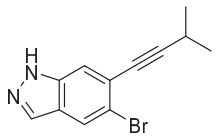


C4

con al menos un ácido.

109. El método de la modalidad 108, en donde el al menos un ácido es ácido acético.

110. El método de la modalidad 108, en donde el compuesto de fórmula **C4** se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula **C8**

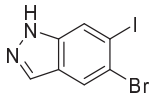


C8

con 4-fluoroanilina en presencia de un catalizador de paladio y al menos una base.

111. El método de la modalidad 108, en donde la al menos una base se elige de terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-amilato de sodio y metóxido de sodio.

112. El método de la modalidad 111, en donde el compuesto de fórmula **C8** se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula **C7**



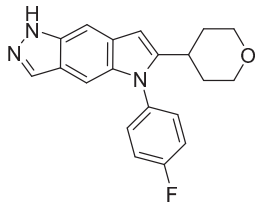
C7

con 3-metil-1-butino en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento y al menos una base.

113. El método de la modalidad 112, en donde el al menos un reactivo de acoplamiento se elige de CuI y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$.

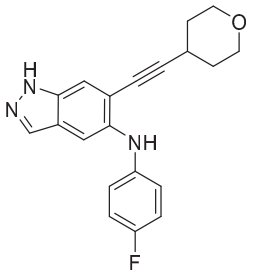
114. El método de la modalidad 112, en donde la al menos una base se elige de trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

115. Un método para preparar un compuesto de fórmula **S6**



S6

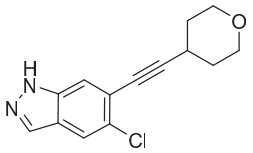
una sal de este, o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores, que comprende calentar una solución que comprende un compuesto de Fórmula **C15**



C15

con al menos una base.

116. El método de la modalidad 115, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula **C14**



C14

con 4-fluoroanilina, al menos una base y al menos un precatalizador de paladio para preparar el compuesto de Fórmula **S6**.

117. El método de la modalidad 115, en donde dicha al menos una base es *t*-butóxido de sodio.

118. El método de la modalidad 115, en donde dicho al menos un precatalizador de paladio es BrettPhos Pd G4.

EJEMPLOS

Para que la descripción descrita en la presente descripción pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de esta descripción de ninguna manera.

Ejemplo 1. Síntesis de Compuestos

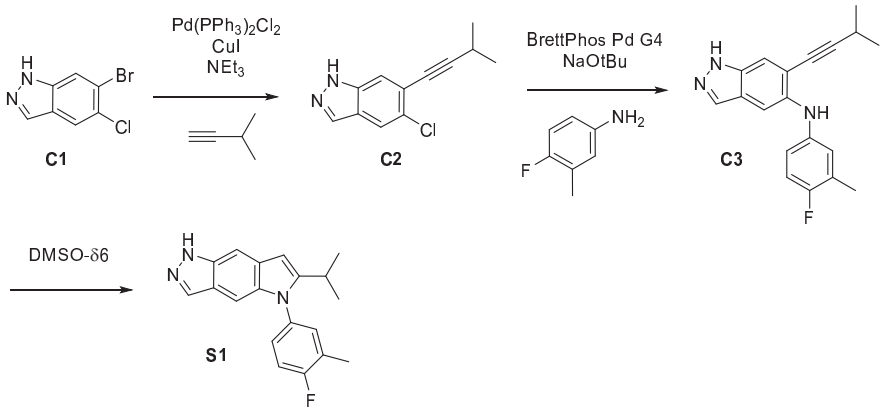
Todos los compuestos genéricos y específicos, los métodos para preparar esos compuestos y los intermediarios descritos para preparar esos compuestos, se consideran parte de la invención descrita en la presente descripción.

A. Síntesis de Materiales de Partida

Las preparaciones de **S1-S12** describen las rutas sintéticas para los intermediarios usados en la síntesis de los compuestos **1-215**.

Preparación de S1

*5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S1**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-cloro-6-(3-metilbut-1-in-1-il)-1H-indazol (**C2**)*

Se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,7 g, 2,4 mmol) a una solución purgada con nitrógeno de 3-metilbut-1-ino (10,7 ml, 104,6 mmol), 6-bromo-5-cloro-1*H*-indazol **C1** (10,4 g, 44,9 mmol)

y CuI (497 mg, 2,6 mmol) en Et_3N (100 ml) y 1,4-dioxano (100 ml). La solución se agitó a 90 °C durante toda la noche en una botella Parr, después de lo cual se añadieron Celite® y metanol, y la mezcla se concentró al vacío. La purificación de la mezcla adsorbida de Celite® mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 7,0 g, 71 %. LCMS *m/z* 219,04 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ 10,17 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 2,88 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 2. Síntesis de N-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(3-metilbut-1-in-1-il)-1H-indazol-5-amina ***(C3)***

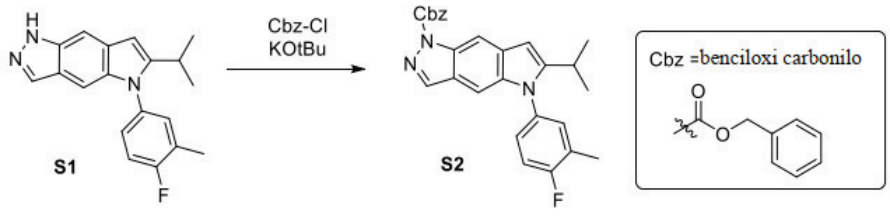
Se añadieron *t*-butanol (45 ml) y 1,4-dioxano (15 ml) a un matraz que contenía 4-fluoro-3-metil-anilina (2,1 g, 16,8 mmol), 5-cloro-6-(3-metilbut-1-inilo)-1*H*-indazol **C2** (2,3 g, 10,5 mmol), t-butóxido de sodio (3,9 g, 40,6 mmol) y catalizador BrettPhos Pd G4 (280 mg, 0,3 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó en atmósfera de N_2 a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se volvió a disolver en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó al pasarla a través de un separador de fases y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 1,9 g, 58 %. LCMS *m/z* 308,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 - 6,91 (m, 1H), 6,87 - 6,71 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,15 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 3. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol ***(S1)***

Una solución de *N*-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indazol-5-amina **C3** (254 mg, 0,83 mmol) en trideuterio(trideuteriometilsulfinil)metano (2,3 ml) se calentó en condiciones de microondas a 150 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se agitó durante 4 horas. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar el producto. Rendimiento: 143 mg, 53 %. LCMS *m/z* 308,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Preparación de S2

5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo ***(S2)***

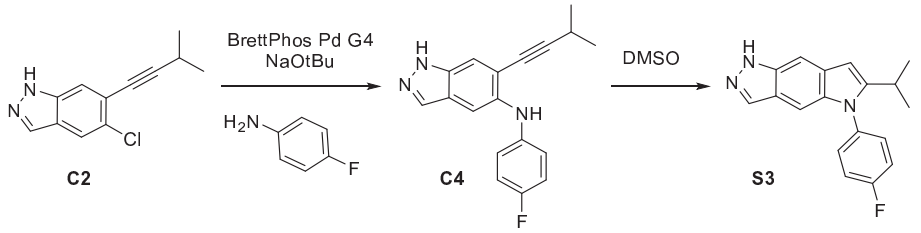


Etapa 1. 5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo ***(S2)***

A una suspensión de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol S1 (1,3 g, 4,0 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C (baño de agua helada) se le añadió KOtBu (605 mg, 5,4 mmol). Después de ~30 min, se añadió Cbz-Cl (1,8 ml de 3 M, 5,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadieron 400 µl adicionales de Cbz-Cl (solución 3 M) y la mezcla se agitó durante 30 min más. La reacción se inactivó con agua (18 ml), se agitó durante 15 min y después se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (24 ml), se secó ($MgSO_4$) y concentró hasta sequedad. Se añadió MTBE (10 ml) al residuo y la suspensión resultante se sonicó. El sólido se filtró y se lavó posteriormente con MTBE, después se secó al vacío para rendir el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 1,5 g, 83 %. LCMS *m/z* 442,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,36 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,31 (m, 7H), 6,64 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Preparación de S3

*5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S3**)*



*Etapa 1. Síntesis de N-(4-fluorofenil)-6-(3-metilbut-1-in-1-il)-1H-indazol-5-amina (**C4**)*

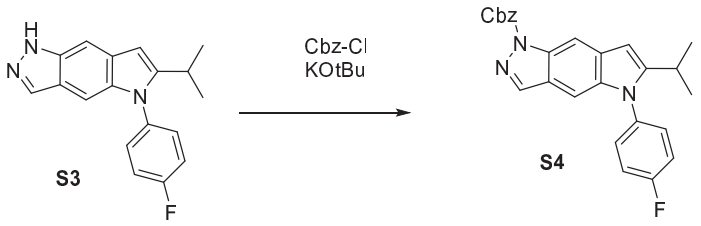
Se añadió t-butanol (11 ml) a un vial que contenía 5-cloro-6-(3-metilbut-1-inil)-1*H*-indazol **C2** (744 mg, 3,3 mmol), 4-fluoroanilina (600 mg, 5,4 mmol), *t*-butóxido de sodio (1,3 g, 13,0 mmol) y catalizador BrettPhos Pd G4 (79 mg, 0,09 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 120 ºC durante toda la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (75 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio al 50 % (40 ml). La capa orgánica se secó al pasarla a través de un separador de fases. Se añadió Celite® a la solución y la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 812 mg, 80 %. LCMS *m/z* 294,3 $[M+H]^+$ confirmó el producto **C4** junto con el ciclizado **S3** como componente minoritario (4,6:1). La mezcla cruda avanzó a la etapa 2 sin purificación adicional.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S3**)*

Una solución de *N*-(4-fluorofenil)-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indazol-5-amina **C4** (812 mg, 2,7 mmol) en DMSO (3,5 ml) se calentó en un vial sellado a 150 ºC durante 90 min. Se añadió bicarbonato de sodio saturado al 50 % (25 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto. Rendimiento: 778 mg, 92 %. LCMS *m/z* 294,3 $[M+H]^+$.RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 5H), 7,15 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Preparación de S4

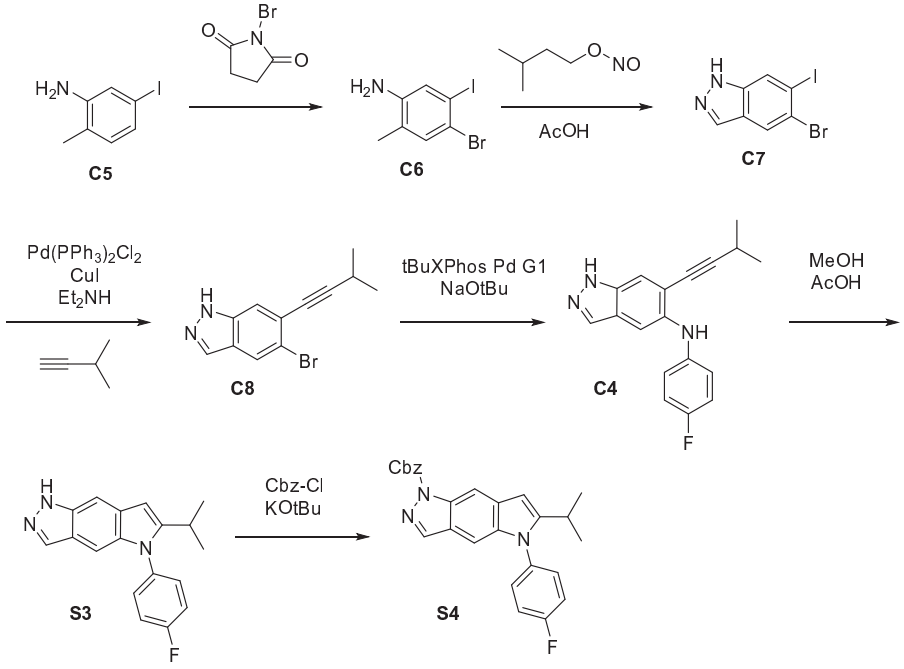
*5-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S4**)*



A una suspensión de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **S3** (14,6 g, 49,1 mmol) en THF (288 ml) enfriado hasta 1 ºC en un baño de agua helada, se le añadió KOtBu (7,2 g, 64,2 mmol). Después de aproximadamente 30 min, se añadió Cbz-Cl (21,5 ml de 3 M, 64,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h adicional en un baño de enfriamiento. La reacción se inactivó con agua (300 ml), se agitó durante 5 min y después se repartió entre EtOAc (400 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (400 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró al vacío. El residuo se trató con MTBE (40 ml) y dio como resultado la formación de una suspensión naranja/marrón. La suspensión se vertió en un embudo de filtración y el sólido se lavó con MTBE hasta que el material tuvo un color amarillo pálido uniforme. El sólido se secó en un horno de vacío para producir el producto. Rendimiento: 17,04 g, 80 %. LCMS *m/z* 428,25 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 7,62 - 7,36 (m, 9H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 6,68 - 6,61 (m, 1H), 5,55 - 5,49 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 1,20 (dd, *J* = 6,8, 1,7 Hz, 6H).

Preparaciones alternativas de S3 y S4

*5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S3**) y 5-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S4**)*



*Etapa 1. Síntesis de 4-bromo-5-yodo-2-metilanilina (**C6**)*

A una solución de 5-yodo-2-metilanilina **C5** (600 g, 2,6 mol) en DMF (3 l) a -6 °C se le añadió *N*-bromosuccinimida (460 g, 2,58 mol) en 5 porciones durante ~45 min (y se mantuvo la temperatura entre -3 y -7 °C). La mezcla se agitó de -5 a -8 °C durante 55 min. La mezcla se inactivó mediante la adición de $Na_2S_2O_3$ 0,5 M (200 ml) después se añadió a hielo/agua (4,8 kg) durante 4 min. Se formó una suspensión y se observó una exotermia a +10 ºC. La mezcla se diluyó con agua fría adicional (1 l), se agitó durante una hora a ~10 ºC, se filtró y se lavó con agua (1,5 l). Los sólidos se secaron a 45 ºC al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 779 g, 97 %. RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,25 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,60 (2H, s), 2,05 (3H, s).

*Síntesis alternativa de 4-bromo-5-yodo-2-metilanilina (**C6**)*

Se cargaron 5-yodo-2-metil-anilina (800 g, 1 eq) y DMF (3,2 l, 4 vol) en un reactor. La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se enfrió hasta -15 ºC. Se añadió *N*-bromosuccinimida (623 g, 1,02 equiv.) disuelta en DMF (800 ml, 1 vol) en porciones durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a -10 ºC durante 60 minutos. Una vez completada la reacción, Na_2S_2O3 acuoso [0,5 M] (120 ml, 0,3 vol). Se cargó agua (812,8 ml, 0,536 M, 8 vol) en un segundo reactor y se enfrió hasta 3 °C. La solución de reacción se añadió al reactor que contenía agua y se mantuvo la temperatura por debajo de 10 ºC. La reacción inactivada se agitó durante una hora a 10 ºC. La suspensión se filtró y el reactor se lavó con agua (1,6 l, 2 vol) y se añadió a la torta húmeda. La torta húmeda se enjuagó con *n*-heptano (1,6 l, 2 vol). La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 45 ºC con purga de nitrógeno durante toda la noche para proporcionar el producto como un sólido beige con un rendimiento del 91 %. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,08 (d, J = 0,7 Hz, 3H) ppm.

*Etapa 2. Síntesis de 5-bromo-6-yodo-1H-indazol (**C7**)*

A una solución de **C6** (791 g, 2,5 mol) en AcOH (4,2 l) a 44 ºC se le añadió nitrito de isopentilo (333 g, 2,8 mol) durante 1 h. Se dejó que la reacción alcanzara exotermia hasta 55 °C, después se mantuvo entre 55-64 °C. La mezcla se agitó a 55 °C durante 30 min, después se enfrió hasta 50 °C. Se añadió agua helada (4,2 l) durante 15 min mientras se continuaba el enfriamiento hasta 20 ºC. La suspensión se agitó durante 25 min a 20 ºC, se filtró y se lavó con agua (2 l). El sólido naranja crudo se secó a 50 °C al vacío. Después, el sólido se trituró a temperatura ambiente en MeCN (2,25 l) durante 30 minutos, se filtró y se lavó con MeCN (~750 ml) para producir el producto como un sólido naranja. Rendimiento: 679 g, 83 %. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 13,25 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,20 (1H,s), 8,05 (1H, s).

Etapa 3. Síntesis de 5-bromo-6-(3-metilbut-1-in-1-il)-1H-indazol (**C8**)

Una solución de **C7** (2738 g, 8,5 mol) en DMF (10 l) se desoxigenó con 4 x ciclos de vacío/nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 6 ºC y después se añadieron dietilamina (1,54 kg, 21,1 mol) y 3-metil-1-butino (652 g, 9,57 mol). La mezcla se transfirió mediante el uso de presión de nitrógeno a un autoclave inerte de 20 l que contenía yoduro de cobre (I) (32 g, 168 mmol) y $PdCl._2(PPh_3)_2$ (115 g, 164 mmol). El autoclave se selló, se presurizó a 5 psi mediante

el uso de nitrógeno y después se calentó a 85 ºC durante 15 h. La presión se aumentó hasta 23 psi inicialmente y después se disminuyó gradualmente hasta 15 psi a medida que se consumía el 3-metil-1-butino (la presión dejó de caer después de aproximadamente 8 h, lo que presumiblemente indicaba una reacción completa). La mezcla se enfrió hasta 20 ºC y después se añadió a una mezcla de ácido clorhídrico al 37 % (1,5 kg, 14,9 mol), agua (13,7 l) y MTBE (8,7 l) a 5 ºC [exotermia hasta 26 ºC]. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una mezcla de agua (8 l) y salmuera saturada (2 l) y después con salmuera saturada (3 l). Las capas acuosas se volvieron a extraer secuencialmente con MTBE (5 l y después 3 l). Las orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se trituró en diclorometano (2 l) a 35 ºC, se diluyó gradualmente con hexano (2 l) y se enfrió hasta 20 ºC. La suspensión se filtró, se lavó con diclorometano:hexano 1:1 (1,5 l) y se secó al vacío a 40 ºC para producir el producto en forma de un sólido tostado pálido. Rendimiento: 1492 g, 67 %. RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 10,6 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (s,1H), 2,85 (m, 1H), 1,32 (d, 9H).

*Etapas 4 y 5. Síntesis de **C4** y 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**S3**)*

A un reactor de vidrio de 50 l se le añadió **C8** (2973 g, 11,3 mol), 4-fluoroanilina (1419 g, 12,8 mol) y THF (29 l). La solución se purgó al vacío con nitrógeno (5 x) y se enfrió hasta 3 ºC. Se añadió *t*-butóxido de sodio (3473 g, 36 mol) en porciones de 1 kg durante 20 minutos con un aumento de calor resultante hasta 16 ºC. La solución se purgó al vacío con nitrógeno (5 x) y se enfrió a 11 ºC. Se añadió el catalizador *t*BuXPhos Pd G1 MTBE (200 g, 0,2 mol) en 3 porciones durante 1 hora. Se observó una exotermia hasta 33 ºC durante 2 h. El contenido se agitó durante toda la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. El análisis de HPLC indicó la conversión a **C4**. La solución se diluyó con hexanos (4 l) y se enfrió hasta 3 ºC. Se añadió ácido acético durante 1 h (exotermia hasta 20 ºC). Se añadió agua (8 l) y el contenido se agitó y después se asentó. La capa inferior se eliminó y la capa superior se concentró mediante destilación al vacío hasta aprox. 10 l. La solución se diluyó con metanol (25 l) y se calentó durante toda la noche a aproximadamente 55 ºC. La solución se concentró por destilación al vacío hasta aproximadamente 10 l y se enfrió hasta 16 ºC. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se lavaron con metanol frío (4 l) y se secaron en un horno de vacío para proporcionar el producto **S3** como un sólido marrón. Rendimiento: 2,52 kg, rendimiento del 76 %.

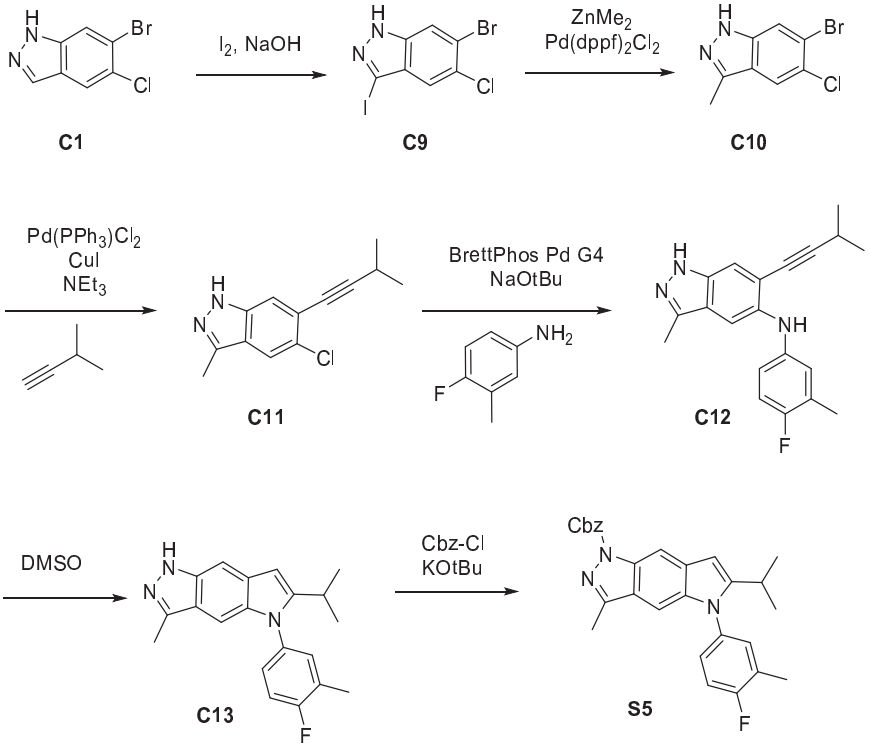
*Etapa 6. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S4**)*

Una solución de **S3** (132 g, 450 mmol) en THF (2 l) en un matraz de fondo redondo de 5 l equipado con un agitador suspendido se enfrió hasta 12 ºC. Se añadió KOtBu (70 g, 625 mmol, 1,4 eq). La mezcla se calentó hasta 18 ºC durante 10 min y se dejó agitar durante 30 min más. Se produjeron agujas gruesas parecidas al algodón. Se añadieron 200 ml adicionales de THF. Se añadió Cbz-Cl (107 g, 90 ml 635 mmol) durante 1 h, mientras se enfriaba el matraz en un baño de agua. Los contenidos se mantuvieron entre 16 ºC y 22 ºC durante y después de la adición. La suspensión resultante se diluyó con MTBE (1 l) y se lavó con agua

(1 l). La capa orgánica se concentró al vacío para dar una suspensión amarillo claro. El material se suspendió en metanol (0,5 l) y se enfrió durante toda la noche a aproximadamente 0 ºC. El material se recolectó mediante filtración y se lavó con MeOH (0,2 l) seguido de acetonitrilo (0,1 l) y después se secó para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 145 g, rendimiento del 76 %.

Preparación de S5

*5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropil-3-metilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S5**)*



*Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-5-cloro-3-yodo-1H-indazol (**C9**)*

A una solución de 6-bromo-5-cloro-1*H*-indazol **C1** (22,2 g, 89,0 mmol) en DMF (220 ml) se le añadió hidróxido de sodio (5,2 g, 130,0 mmol) seguido de la adición en porciones de yodo (34 g, 134,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se le añadió gota a gota una solución acuosa de tiosulfato de sodio 1 M hasta que desapareció el color oscuro. Después, la mezcla se vertió sobre hielo, se agitó durante 1 h y el sólido se filtró mediante el lavado con agua y tolueno (5x) para proporcionar el producto. Rendimiento: 34 g, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,78 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).

*Etapa 2. Síntesis de 6-bromo-5-cloro-3-metil-1H-indazol (**C10**)*

Se añadió gota a gota una solución de dimetilzinc (28 ml de 2 M, 56,0 mmol) a una solución de 6-bromo-5-cloro-3-yodo-1*H*-indazol **C9** (20,5 g, 57,4 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (2,3 g, 2,8 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) enfriado hasta 0 ºC (baño de hielo). La mezcla se calentó a 90 ºC durante 3 h, después se inactivó la reacción mediante la adición de unas pocas gotas

de MeOH. Se añadieron HCl 1 M y diclorometano, después se separó la fase orgánica en un separador de fases, seguido de concentración al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 10,5 g, 75 %. RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,91 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 5-cloro-3-etil-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indazol (**C11**)*

Se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (815 mg, 1,2 mmol) a una solución purgada con N_2 de 3-metilbut-1-ino (3,3 g, 48,5 mmol), 6-bromo-5-cloro-3-metil-1*H*-indazol **C10** (5,4 g, 22,0 mmol) y CuI (248 mg, 1,3 mmol) en Et_3N (55 ml) y 1,4-dioxano (55 ml). La solución se agitó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla se adsorbió directamente sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc en heptanos) para proporcionar el producto. Rendimiento: 4,0 g, 79 %. LCMS *m/z* 232,08 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,86 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,87 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,25 (dd, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 6H).

*Etapa 4. Síntesis de N-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-metil-6-(3-metilbut-1-in-1-il)-1H-indazol-5-amina (**C12**)*

Se añadió t-butanol (37 ml) a un vial que contenía 5-cloro-3-metil-6-(3-metilbut-1-inil)-1*H*-indazol **C11** (2,6 g, 11,0 mmol), 4-fluoro-3-metil-anilina (2,2 g, 17,6 mmol), *t*-butóxido de sodio (4,4 g, 45,8 mmol) y catalizador BrettPhos Pd G4 (281 mg, 0,3 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se calentó durante toda la noche a 120 ºC. Se añadieron agua y diclorometano. La fase orgánica se separó en un separador de fases y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento 2,7 g, 77 %. LCMS *m/z* 322,3 $[M+H]^+$ confirmó la formación del producto **C12** como una mezcla con el producto ciclado **C13**. La mezcla avanzó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

*Etapa 5. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C13**)*

La mezcla de **C12** y **C13** de la etapa 4 (2,7 g) se disolvió en DMSO (13 ml) y se calentó en condiciones de microondas a 150 ºC durante 30 min. Completar mediante LCMS. Se añadieron agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptanos) proporcionó el producto **C13**. Rendimiento: 2,2 g, 83 %. LCMS *m/z* 322,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,13 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 10,7, 7,3 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,90 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 10,7 Hz, 6H).

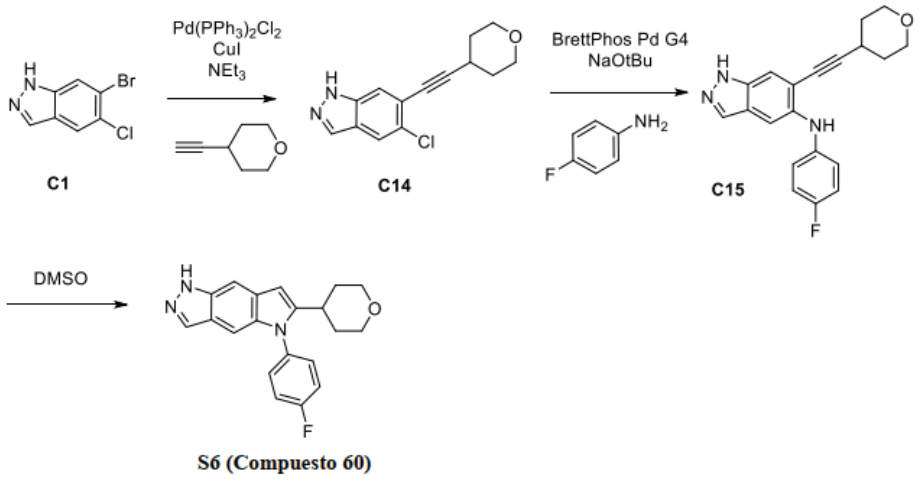
*Etapa 6. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropil-3-metilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S5**)*

Se añadió KOtBu (565 mg, 5,4 mmol) a una solución de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **C13** (1,2 g, 4,0 mmol) en THF (30 ml). Se añadió Cbz-Cl (640 µl, 4,5 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después

se vertió sobre hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir un sólido amarillo dorado claro. El sólido se trituró con heptanos y la mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener el producto como un sólido amarillo dorado claro. Rendimiento: 1,52 g, 87 %. RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,35 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 3H), 7,24 - 7,12 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,94 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,24 (dd, *J* = 6,9, 2,8 Hz, 6H) ppm.

Preparación de S6

*5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S6**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-cloro-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol (**C14**)*

Se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (176 mg, 0,25 mmol) a una solución purgada con nitrógeno de 4-etiniltetrahidropirano (1,1 g, 9,5 mmol), 6-bromo-5-cloro-1*H*-indazol **C1** (1,1 g, 4,7 mmol) y CuI (53 mg, 0,3 mmol) en Et_3N (10 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). La solución se agitó a 110 °C durante 30 min. Se añadieron metanol y Celite® y la mezcla se concentró al vacío para adsorber la mezcla cruda sobre Celite®. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 814 mg, 64 %. LCMS *m/z* 261,2 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,31 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,71 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,84 (ddd, *J* = 11,5, 5,8, 3,6 Hz, 2H), 3,50 (ddd, *J* = 11,4, 8,3, 3,0 Hz, 2H), 3,00 (tt, *J* = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,65 (dtd, *J* = 12,4, 8,4, 3,6 Hz, 2H).

*Etapa 2. Síntesis N-(4-fluorofenil)-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol-5-amina (**C15**)*

Se añadió t-butanol (12 ml) a un vial purgado con nitrógeno que contenía 5-cloro-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1*H*-indazol **C14** (814 mg, 3,015 mmol), 4-fluoroanilina (550 mg, 5,0 mmol), *t*-butóxido de sodio (1,2 g, 12,5 mmol) y BrettPhos Pd G4 (75 mg, 0,08). La solución se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 120 ºC durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (75 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al 50 % (40 ml). La fase orgánica se pasó a través de un separador

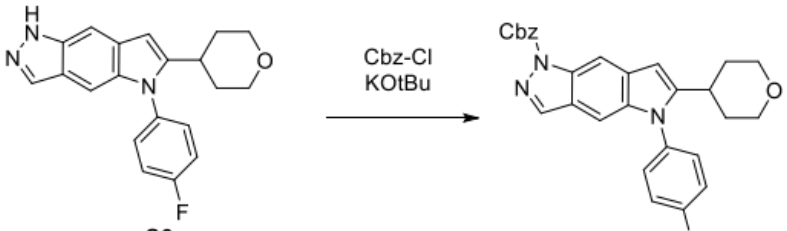
de fases, se añadió Celite® y el solvente se eliminó por concentración al vacío. La purificación de la mezcla adsorbida en Celite® mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) rindió el producto **C15**. Rendimiento: 696 mg, 66 %. LCMS *m/z* calc. 336,2 $[M+1]^+$ confirmó el producto **C15** así como también la presencia del compuesto ciclado **S6** como componente minoritario (2:1). La mezcla avanzó hasta la etapa 3 para completar la conversión en el producto ciclado **S6**.

*Etapa 3. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S6**)*

Se calentó una solución de *N*-(4-fluorofenil)-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol-5-amina **C15** (696 mg, 2,0 mmol) en DMSO (3 ml) a 150 ºC durante 90 min. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al 50 % (25 ml) y la mezcla se lavó con EtOAc (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para rendir el producto. Rendimiento: 638 mg, 89 %. LCMS *m/z* 336,2 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,61 (s, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 5H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 6,51 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 4H).

Preparación de S7

*5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S7**)*



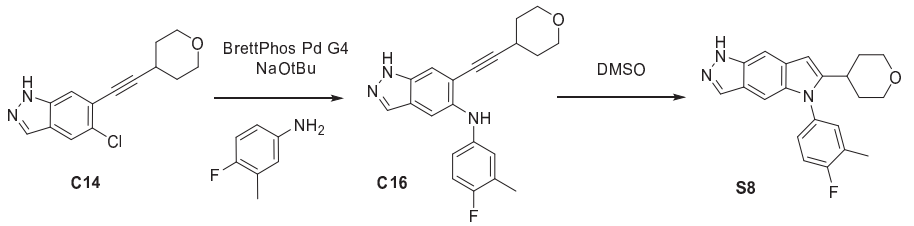
S6
(compuesto 60)

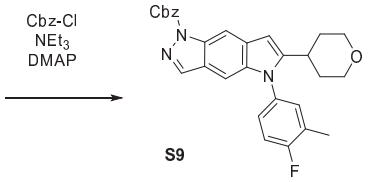
S7

Se añadió KOtBu (1,3 g, 11,9 mmol) a una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **S6** (2,0 g, 6,0 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C en atmósfera de N_2. Después de 2 h, se añadió Cbz-Cl (3,6 mL de 3 M, 10,8 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptanos), después mediante la combinación de fracciones limpias y concentración al vacío. Después, el residuo se suspendió en una cantidad mínima de MTBE y el producto sólido se recolectó mediante filtración para rendir el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 2,2 g, 79 %. LCMS *m/z* 470,2 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,40 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 7H), 7,22 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,01 (dd, *J* = 11,5, 4,0 Hz, 2H), 3,37 (td, *J* = 11,7, 2,3 Hz, 2H), 2,84 (tt, *J* = 11,5, 4,1 Hz, 1H), 1,96 - 1,71 (m, 4H).

Preparación de S8 y preparación de S9

*5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S8**) y 5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S9**)*





*Etapa 1. Síntesis de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol-5-amina; 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C16**)*

Se añadió t-butanol (58 ml) a un vial que contenía 5-cloro-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1*H*-indazol **C14** (4 g, 14,8 mmol), 4-fluoro-3-metil-anilina (2,8 g, 22,3 mmol), *t*-butóxido de sodio (4,3 g, 44,4 mmol) y BrettPhos Pd G4 (682 mg, 0,7 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 120 ºC durante toda la noche. Se añadieron un equivalente de NaOtBu, 0,05 equivalentes de BrettPhos Pd G4 y 0,3 equivalentes de 4-fluoro-3-metil-anilina adicionales y la mezcla se calentó a 110 ºC durante tres días adicionales. Se añadieron 1 g de NaOtBu, 500 mg de BrettPhos Pd G4 y 600 mg de 4-fluoro-3-metil-anilina adicionales y la mezcla se calentó durante toda la noche a 110 ºC, lo que dio como resultado el consumo de **C14**. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (300 ml). La mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio al 50 % (200 ml). La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) proporcionó el producto **C16**. Rendimiento: 2,3 g, 42 %. LCMS *m/z* 350,25 $[M+1]^+$ confirmó el producto **C16** así como también el producto ciclado **S8** (1:1). La mezcla avanzó a la etapa 2 para completar la conversión a **S8**.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S8**)*

Una solución de *N*-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol-5-amina y 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **C16** (2,3 g, 6,2 mmol) se disolvió en DMSO (9,4 ml) se calentó a 150 ºC durante 90 min. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al 50 % (50 ml) y la mezcla se lavó con EtOAc (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para rendir el producto. Rendimiento: 2,1 g, 98 %. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,60 (s, 1H), 7,97

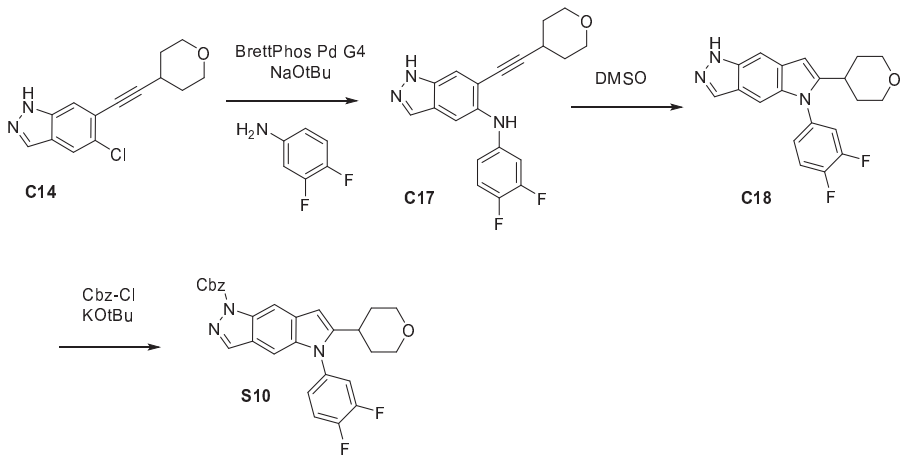
(t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,26 (m, 3H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,25 (td, *J* = 11,2, 3,8 Hz, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,78 - 1,60 (m, 4H).

*Etapa 3. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S9**)*

Se añadió KOtBu (2,3 g, 20,7 mmol) a una solución de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **S8** (2,3 g, 6,5 mmol) en THF (50 ml) a 0 ºC. Después de 15 min, se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 45 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC con un baño de hielo y se le añadió Cbz-Cl (5,4 ml de 3 M, 16,20 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche y después se vertió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x) y diclorometano (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptanos) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 2,6 g, 84 %. LCMS *m/z* 484,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,24 (m, 3H), 7,15 - 7,04 (m, 4H), 6,47 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,92 (ddd, *J* = 11,8, 4,4, 1,9 Hz, 2H), 3,29 (td, *J* = 11,7, 2,6 Hz, 2H), 2,75 (tt, *J* = 11,3, 4,1 Hz, 1H), 2,31 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,87 - 1,61 (m, 4H).

Preparación de S10

*5-(3,4-difluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S10**)*



*Etapa 1. Síntesis de N-(3,4-difluorofenil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-indazol-5-amina (**C17**)*

C17 se preparó a partir de **C14** y mediante el uso de 3,4-difluoroanilina mediante el uso del método descrito para **C4** en la preparación de **S3**. La purificación en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptanos) rindió el producto **C17.** Rendimiento: 3,5 g, 65 %. LCMS *m/z* 354,2 $[M+H]^+$ confirmó que el producto se presentó como una mezcla con el producto de

anillo cerrado **C18** (4:6). La mezcla avanzó a la etapa 2 para completar la conversión al producto ciclado.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(3,4-difluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**C18**)*

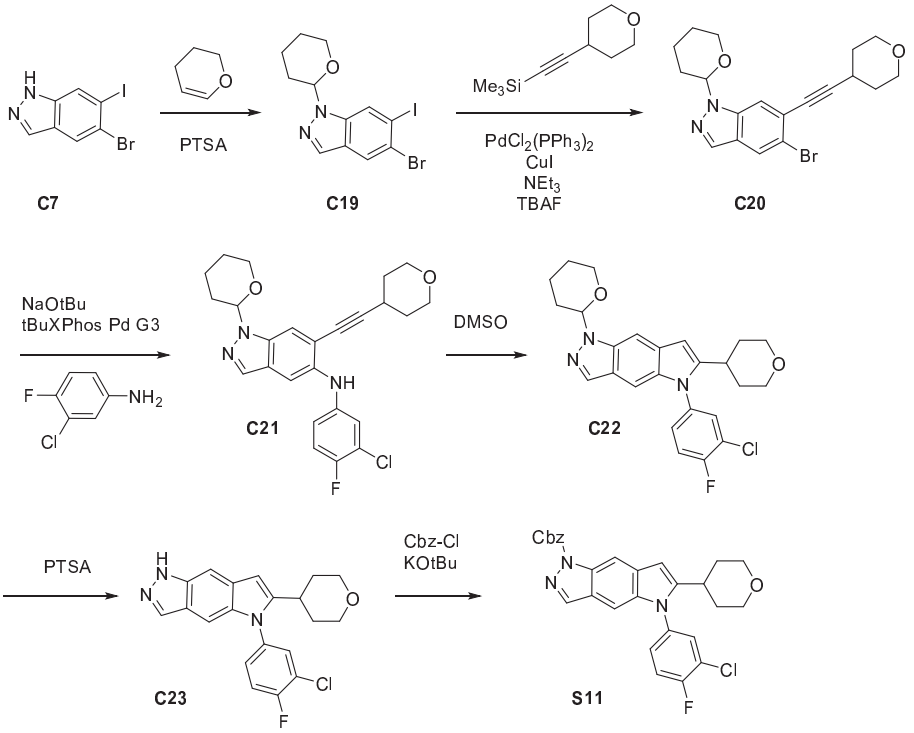
C18 se preparó a partir de **C17** (mezcla de producto con **C18** a partir de la etapa 1) mediante el uso del método descrito para la síntesis de **S3** a partir de **C4**. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto **C18** como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 2,5 g, 85 %. LCMS *m/z* 354,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,32 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (dt, *J* = 9,9, 8,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (dddd, *J* = 8,3, 4,0, 2,5, 1,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,02 (ddd, *J* = 11,6, 4,3, 1,7 Hz, 2H), 3,40 (td, *J* = 11,8, 2,3 Hz, 2H), 2,83 (tt, *J* = 11,5, 3,9 Hz, 1H), 1,87 (dtd, *J* = 13,4, 11,7, 4,3 Hz, 2H), 1,77 (dq, *J* = 13,2, 2,1 Hz, 2H).

*Etapa 3. Síntesis de 5-(3,4-difluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S10**)*

S10 se preparó a partir de **C18** de acuerdo con el método descrito para la preparación de **S5** a partir de **C13**. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-5 % en diclorometano) proporcionó el producto **S10** como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 2,9 g, 87 %. LCMS *m/z* 488,22 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,41 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,35 (m, 4H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,26 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,40 (td, *J* = 11,8, 2,1 Hz, 2H), 2,85 (tt, *J* = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H).

Preparación de S11

*5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S11**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-6-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol (**C19**)*

Se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (6,6 ml, 72,3 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (460 mg, 2,5 mmol) a una solución de 5-bromo-6-yodo-1*H*-indazol **C7** (7,8 g, 24,2 mmol) en diclorometano (150 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptanos) rindió el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 7,4 g, 75 %. RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,23 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,77 (ddd, *J* = 11,5, 9,6, 3,5 Hz, 1H), 2,60 - 2,41 (m, 1H), 2,26 - 2,01 (m, 2H), 1,89 - 1,62 (m, 3H).

*Etapa 2. Síntesis de 5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)indazol (**C20**)*

Se cargó un matraz de 3 bocas de 5 l equipado con agitador mecánico con 5-bromo-6-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol **C19** (80,5 g, 197,8 mmol), Et_3N (640 ml) y 1,4-dioxano (640 ml). Se añadió trimetil(2-tetrahidropiran-4-iletinil)silano (46 g, 239,7 mmol), agua (7,1 ml, 394,1 mmol), yoduro de cobre (I) (3,7 g, 19,43 mmol) y $PdCl_2(PPh3)_2$ (6,4 g, 9,118 mmol) a la solución resultante. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (240 ml de 1 M, 240,0 mmol) (1 M en THF) en el transcurso de 5 min a través de un embudo de adición y la reacción se dejó en agitación durante 18 h. La mezcla se filtró y el sólido recolectado se lavó con EtOAc

(100 ml) y después se desechó. El filtrado combinado se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua (700 ml cada uno). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, después bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 700 ml), agua (500 ml) y finalmente salmuera (500 ml). Las capas de lavado de agua y salmuera combinadas se extrajeron con diclorometano (300 ml), y después todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El sólido marrón oscuro residual se calentó a reflujo en MTBE (300 ml) durante 5 min, se enfrió hasta 0 ºC, después se filtró y se lavó con MTBE (100 ml) para dar el producto como cristales naranja pálidos. Rendimiento: 59,5 g, 77 %. LCMS *m/z* 389,11 $[M+1]^+$. RMN ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ 7,96 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 4,04 (ddd, *J* = 11,6, 6,4, 3,5 Hz, 3H), 3,77 (ddd, *J* = 11,5, 9,7, 3,3 Hz, 1H), 3,64 (ddd, *J* = 11,3, 7,7, 3,2 Hz, 2H), 3,00 (tt, *J* = 8,0, 4,2 Hz, 1H), 2,53 (dtd, *J* = 11,3, 9,1, 5,1 Hz, 1H), 2,28 - 1,94 (m, 3H), 1,94 - 1,62 (m, 4H).

*Etapa 3 y etapa 4. Síntesis de 5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-2-il-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol (**C22**) vía **C21***

A una solución de 5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)indazol **C22** (3,0 g, 7,8 mmol) en xileno (75 ml) se le añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (1,0 g, 7,0 mmol), NaOtBu (2,4 g, 24,2 mmol) y *t*BuXPhos Pd G3 (510 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con la adición de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 10-50 % en diclorometano) para proporcionar **C21** (3,0 g, 94 %) según lo confirmado por LCMS *m/z* 454,52 $[M+1]^+$. Este producto crudo **C21** se calentó en DMSO (30 ml) a 100 ºC durante 40 min. La mezcla se diluyó con salmuera al 50 % y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar el producto **C22**. Rendimiento: 2,90 g, 91 %. LCMS *m/z* 454,51 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,00 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 6,5, 2,5 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,51 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 12,9 Hz, 4H), 3,87 - 3,72 (m, 1H), 3,39 (dd, *J* = 12,9, 10,7 Hz, 2H), 2,80 (td, *J* = 11,1, 10,6, 5,7 Hz, 1H), 2,23 - 2,01 (m, 2H), 1,93 - 1,73 (m, 9H).

*Etapa 5. Síntesis de 5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C23**)*

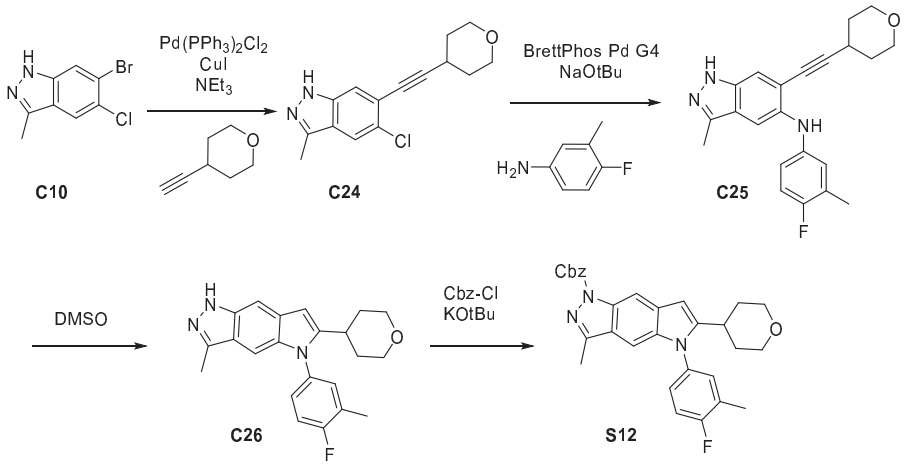
A una suspensión de 5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-2-il-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol **C22** (2,9 g, 6,4 mmol) en una mezcla de metanol (40 ml), EtOAc (40 ml) y agua (20 ml) se le añadió ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (6,0 g, 31,5 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora y después la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en EtOAc y el precipitado resultante se filtró y se secó para dar un sólido tostado. El producto crudo se disolvió en diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y después se concentró al vacío para proporcionar el producto que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 1,95 g, 75 %. LCMS *m/z* 370,39 $[M+1]^+$.

*Etapa 6. Síntesis de 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S11**)*

Se añadió KOtBu (1,1 g, 9,8 mmol) a una solución de 5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C23** (2,0 g, 4,8 mmol) en THF (100 ml) a 0 ºC. Después de 10 min, se añadió Cbz-Cl (4,8 ml de 3 M, 14,4 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y diclorometano. La fase orgánica se separó en un separador de fases y la purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc en diclorometano) para proporcionar el producto. Rendimiento: 2,10 g, 78 %. LCMS *m/z* 504,3 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,38 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 6,4, 2,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 4H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 6,56 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,00 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,80 (tt, *J* = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 1,95 - 1,66 (m, 4H).

Preparación de S12

*5-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-metil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S12**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-cloro-3-metil-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indazol (**C24**)*

Se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (525 mg, 0,75 mmol) a una solución purgada con nitrógeno de 3-metilbut-1-ino (3,2 ml, 31,3 mmol), 6-bromo-5-cloro-3-metil-1*H*-indazol (3,5 g, 14,2 mmol) y CuI (160 mg, 0,8 mmol) en Et_3N (35 ml) y 1,4-dioxano (35 ml). La solución se agitó a 90 °C durante 18 h. Después, la mezcla se adsorbió directamente sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptanos) para rendir el producto. Rendimiento: 2,7 g, 82 %. LCMS *m/z* 233,15 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,87 (m, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,25 (dd, *J* = 6,9, 1,5 Hz, 7H).

*Etapa 2. Síntesis de N-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-metil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-indazol-5-amina (**C25**)*

Se colocaron 5-cloro-3-metil-6-(3-metilbut-1-inil)-1*H*-indazol (2,6 g, 11,0 mmol), 4-fluoro-3-metil-anilina (2,2 g, 17,58 mmol) y *t*-butóxido de sodio (4,4 g, 45,8 mmol) en un vial de

reacción en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron t-butanol (37 ml) y BrettPhos Pd G4 (281 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a 120 ºC durante toda la noche. Se añadieron agua y diclorometano y las fases se separaron en un separador de fases. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptanos) para rendir el producto **C25** junto con el producto ciclado **C26** como una mezcla. Rendimiento: 2,7 g, 77 %. LCMS *m/z* 322,3 $[M+1]^+$. La mezcla de **C25** y **C26** se avanzó a la etapa 3 sin más para completar la conversión a **C26**.

*Etapa 3. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-metil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**C26**)*

Una mezcla de **C25** y **C26** (290 mg, 0,8 mmol) de la etapa 2 se disolvió en DMSO (1,2 ml) y se calentó a 150 ºC durante 90 min. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al 50 % (50 ml) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptanos) proporcionó el producto **C26**. Rendimiento: 247 mg, 77 %. LCMS *m/z* 364,3 [M+H]+. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,15 (s, 1H), 7,53 - 7,30 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,85 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,25 (dt, *J* = 13,2, 6,5 Hz, 2H), 2,82 (tt, *J* = 10,2, 4,9 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 1,76 - 1,63 (m, 4H).

*Etapa 4. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-metil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S12**)*

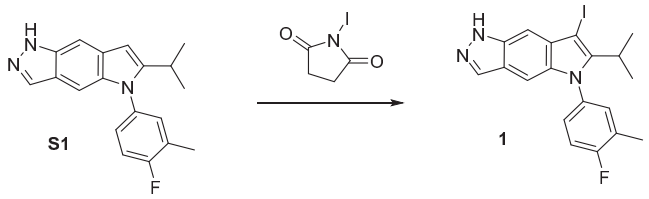
Se añadió KOtBu (775 mg, 6,9 mmol) a una solución de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **C26** (1,9 g, 5,3 mmol) en THF (45 ml) a 0 ºC. Después de 5 min, se añadió Cbz-Cl (2 ml de 3 M, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y diclorometano y la fase orgánica se aisló en un separador de fases. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en diclorometano) proporcionó el producto. Rendimiento: 1,20 g, 45 %. LCMS *m/z* 498,3 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, acetona-d6) δ 8,33 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,50 - 7,31 (m, 7H), 7,27 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,89 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,38 - 3,11 (m, 3H), 3,01 - 2,85 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,78 (s, 4H).

B. Síntesis de los Compuestos 1-215

Se considera que todos los compuestos genéricos y específicos, y los intermediarios descritos para la preparación de esos compuestos, forman parte de la invención descrita en la presente descripción.

Compuesto 1:

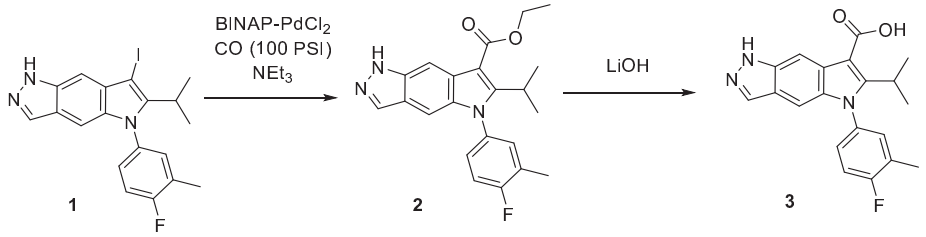
*5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**1**)*



Se añadió dicloroetano (12,6 ml) a una mezcla de 1-yodopirrolidina-2,5-diona (285 mg, 1,3 mmol) y 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **S1** (420 mg, 1,3 mmol). La reacción se agitó durante 30 min, después se adsorbió sobre Celite® mediante la adición de Celite® a la mezcla, después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptanos) rindió el producto. Rendimiento: 194,6 mg, 34 %. LCMS *m/z* 434,09 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,73 (s, 1H), 8,02 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,29 (m, 4H), 7,09 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,04 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,34 (dd, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 6H).

Compuesto 2 y Compuesto 3:

*5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carboxilato de etilo (**2**) y ácido 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1 H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carboxílico (**3**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carboxilato de etilo (**2**)*

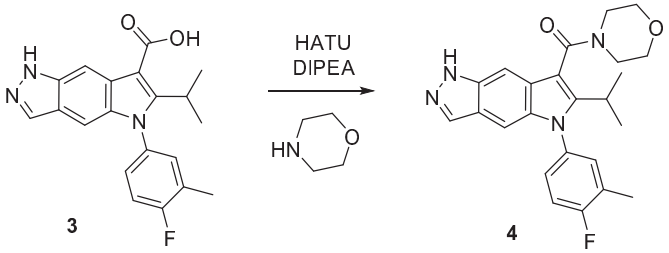
Se pesaron 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **1** (87 mg, 0,2 mmol) y dicloro[(R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II) (aprox. 15,9 mg, 0,02 mmol) en el recipiente del reactor de alta presión. El recipiente se colocó bajo en una atmósfera inerte mediante la aplicación de vacío y después mediante la purga con nitrógeno (x 3). Se añadieron etanol desgasificado y NEt_3 (aproximadamente 40 mg, 55 µl, 0,4 mmol). Después, la mezcla se colocó en una atmósfera de 100 psi de monóxido de carbono y se calentó a 100 ºC durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 %. La fase orgánica se aisló al pasarla a través de un separador de fases y después se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) rindió el producto. Rendimiento: 45,5 mg, 58 %. LCMS *m/z* 380,26 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 8,13 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,01 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,31 (m, 3H), 7,06 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 2,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H).

*Etapa 2. Síntesis de ácido 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carboxílico (**3**)*

Se añadió una solución acuosa de LiOH (4,26 mL de 2 M, 8,5 mmol) a una solución de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carboxilato de etilo **2** (324 mg, 0,9 mmol) en THF (6 ml) y metanol (2 ml). La reacción se agitó a 70-80 ºC durante ~40 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Se añadió gota a gota HCl 6 M a la capa acuosa hasta que se formó un precipitado. Después, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Estas capas de diclorometano combinadas se purificaron mediante cromatografía en una columna de fase inversa (columna C18. Gradiente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con TFA al 0,1 %). Se añadió bicarbonato de sodio saturado al 10 % a las fracciones de producto combinadas y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después, la capa de diclorometano se secó y se concentró para dar el producto. Rendimiento: 131,7 mg, 43 %. LCMS *m/z* 352,14 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12. 71 (s, 1H), 12,32 (s, 1H), 8,17 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 6,8, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 8,3, 4,6, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,55 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Compuesto 4:

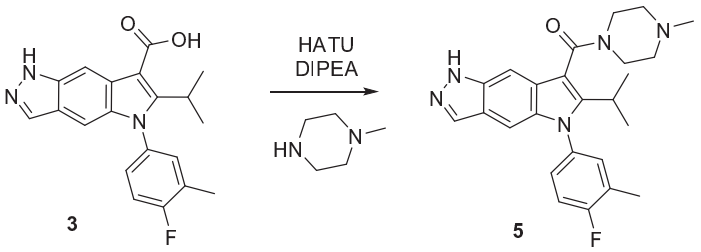
[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-morfolino-metanona (4)



A una solución de ácido 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carboxílico **3** (40 mg, 0,1 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió *N*-etilo-*N*-isopropil-propan-2-amina (30 µl, 0,2 mmol) seguido de reactivo HATU (47 mg, 0,1 mmol) y morfolina (20 µl, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se concentró hasta sequedad. La mezcla se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna C18; Gradiente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con TFA al 0,1 %). Rendimiento: 31,7 mg, 63 %. LCMS *m/z* 421,22 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 8,00 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,30 (m, 4H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 3,63 (d, *J* = 24,7 Hz, 8H), 2,91 (m, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 421,2 $[M+1]^+$.

Compuesto 5:

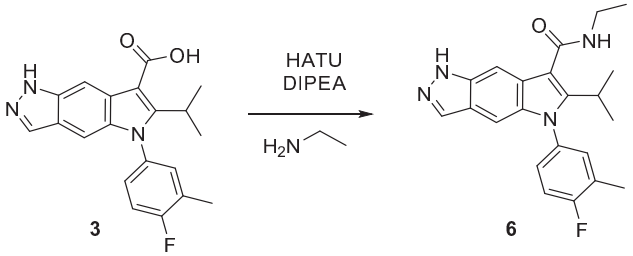
*[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (**5**)*



El compuesto **5** se preparó a partir del compuesto **3** y *N*-metil piperazina mediante el uso del método descrito para el compuesto **4** para proporcionar el producto. Rendimiento: 16,0 mg, 26 %. LCMS *m/z* 434,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,65 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,50-3,1 (m, 8h)(oculta por agua), 2,90 (m, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Compuesto 6:

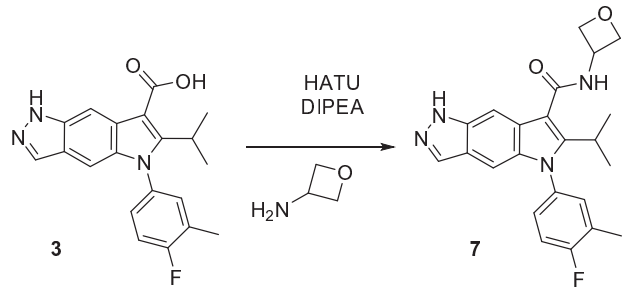
*N-etil-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-*1*H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carboxamida (**6**)*



El compuesto **6** se preparó a partir del compuesto **3** y la sal clorhidrato de etilamina mediante el uso del método descrito para el compuesto **4** para proporcionar el producto. Rendimiento: 14 mg, 51 %. LCMS *m/z* 379,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,69 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,99 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,10 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Compuesto 7:

*5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-N-(oxetan-3-il)-*1*H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carboxamida (7)*

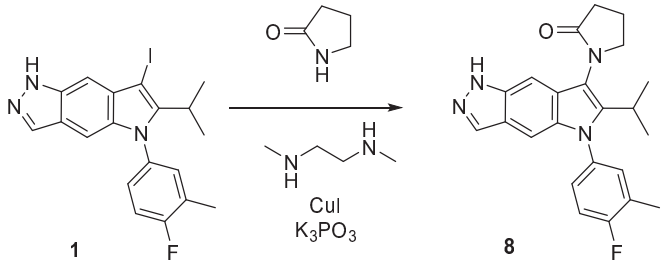


El compuesto **7** se preparó mediante el uso del método descrito para el compuesto **4,** a partir del compuesto **3** y oxetan-3-amina para proporcionar el producto. Rendimiento: 15,4 mg, 53 %. LCMS *m/z* 407,3 $[M+1]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,71 (s, 1H), 8,86 (d, *J* =

6,2 Hz, 1H), 8,00 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,08 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,09 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,85 (dd, *J* = 7,5, 6,1 Hz, 2H), 4,66 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,10 (m, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Compuesto 8:

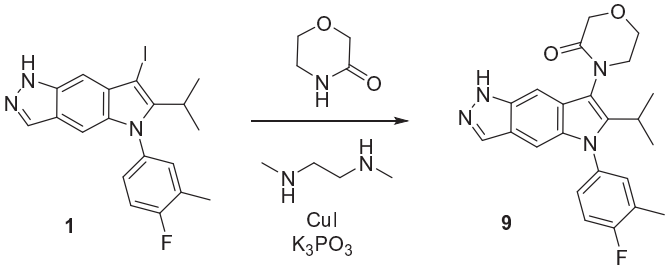
*1-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]pirrolidin-2-ona (**8**)*



Se calentaron CuI (24 mg, 0,13 mmol) y *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (72 µl, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano (1,6 ml) en condiciones de microondas a 100 °C durante 5 min. Se añadieron 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **1** (55 mg, 0,13 mmol), pirrolidin-2-ona (48 µl, 0,6 mmol) y K_3PO_4 (67 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 3 días. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. La mezcla de productos se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol al 0-10 % en diclorometano) y después se sometió a cromatografía de fase inversa (Columna: Cartucho rápido Biotage C18; Gradiente: acetonitrilo al 20-100 % en agua con modificador de ácido trifluoroacético). Las fracciones de producto de elución se concentraron al vacío, se diluyeron con diclorometano y se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio al 50 %. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases, después se concentró al vacío para producir el producto. Rendimiento: 10,1 mg, 20 %. LCMS *m/z* 391,2 [M+H]+ RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,65 (s, 1H), 8,00 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 3H), 7,33 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 4,03 - 3,81 (m, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 1H), 2,90 (m, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30 - 2,13 (m, 2H), 1,28 - 1,11 (m, 6H).

Compuesto 9:

*4-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]morfolin-3-ona (**9**)*

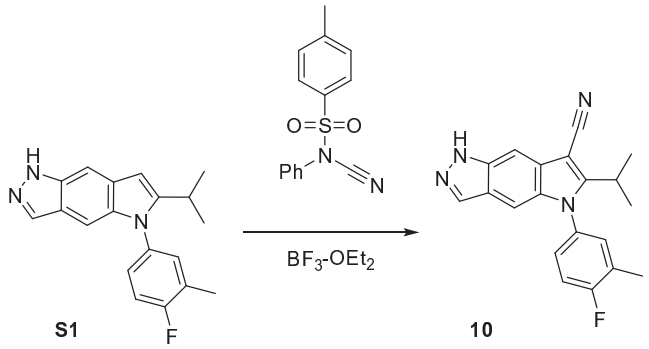


El compuesto **9** se preparó mediante el uso del método descrito para el ejemplo **8**. La reacción del compuesto **1** con morfolin-3-ona, seguido de purificación por cromatografía de fase

inversa (Columna: Cartucho rápido Biotage C18; Gradiente: acetonitrilo al 20-100 % en agua con modificador de ácido trifluoroacético) seguido de cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol al 0-10 % en diclorometano) proporcionó el producto. Rendimiento: 4,1 mg, 4 %. LCMS *m/z* 407,22 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 10,14 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 3,1, 1,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,27 - 7,11 (m, 3H), 7,02 (dd, *J* = 4,5, 1,2 Hz, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 2H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,96 (dt, *J* = 12,3, 5,1 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,03 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,39 (dd, *J* = 9,3, 2,0 Hz, 3H), 1,37 - 1,28 (m, 6H).

Compuesto 10:

*5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carbonitrilo (**10**)*

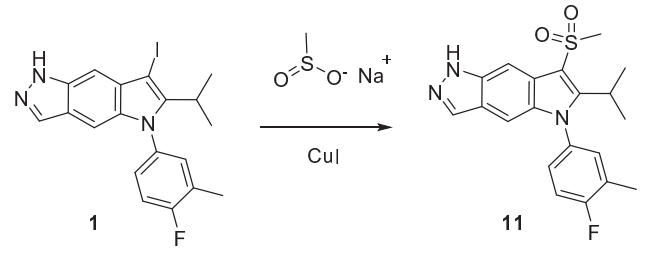


S1 **10**

Se añadió 1,2-dicloroetano anhidro (2 ml) a una mezcla de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **S1** (143 mg, 0,4 mmol) y *N*-ciano-4-metil-*N*-fenil-bencenosulfonamida (250 mg, 0,9 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió dietil eterato de trifluoruro de boro (215 µl de 46,5 % p/v, 0,7 mmol) y la mezcla se calentó a 120 ºC durante 24 h. La reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) rindió el producto. Rendimiento: 77,2 mg, 53 %. LCMS *m/z* 333,1 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 10,07 (s, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 4H), 3,04 (hept, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,50 (dd, *J* = 7,0, 4,6 Hz, 6H).

Compuesto 11:

*5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-7-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**11**)*



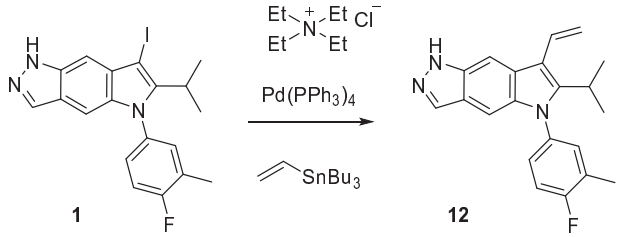
1 **11**

Se añadió NMP (2 ml) a una mezcla de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **1** (40 mg, 0,09 mmol), metanosulfinato de sodio (43 mg, 0,4 mmol) y CuI (82 mg, 0,4 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 125

ºC durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con DMSO (1 ml). La solución se pasó a través de una columna de fase inversa (columna C18 Aq 50g; Gradiente: acetonitrilo en agua con un modificador de TFA) y el producto se concentró al vacío. Después, el residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se pasó a través de un separador de fases. La fase orgánica aislada se concentró al vacío, el purificado mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos). Rendimiento: 15 mg, 43 %. LCMS *m/z* 386,1 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 9,84 (s, 1H), 7,99 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,09 - 6,98 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,58 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Compuesto 12:

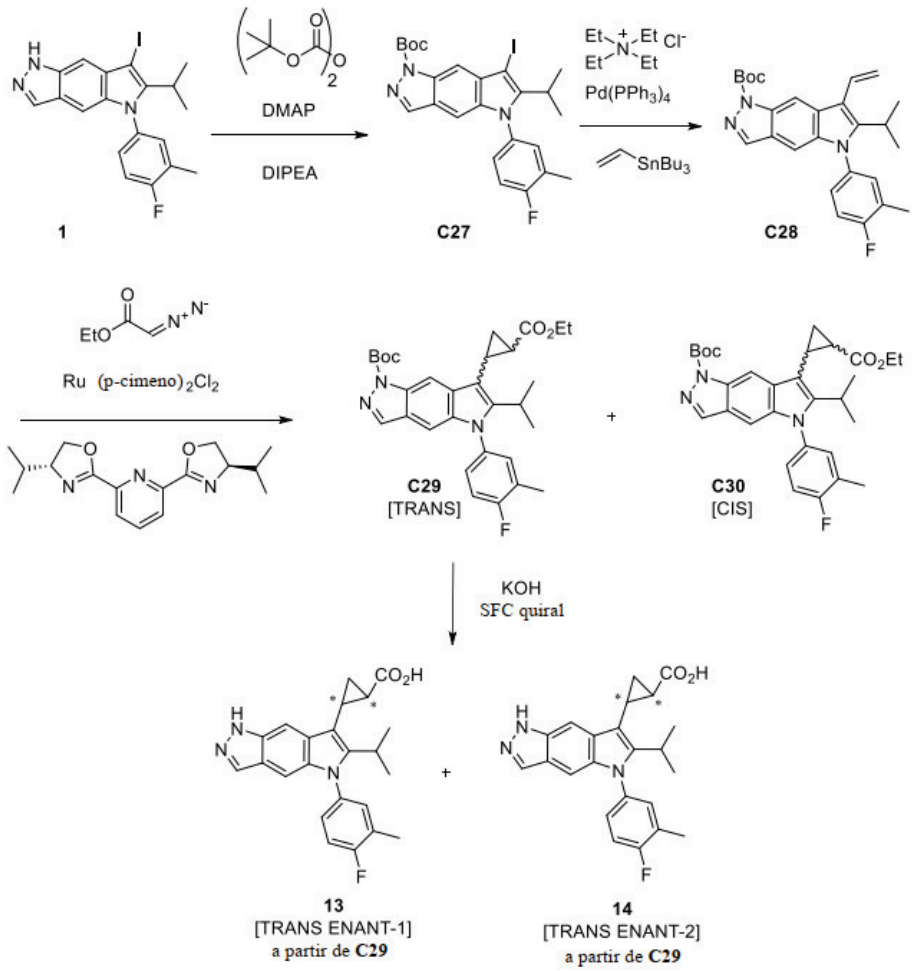
5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-7-vinil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol ***(12)***



Se cargó un vial de microondas con 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol (134 mg, 0,3 mmol), tributil(vinil)estannano (135,0 µl, 0,5 mmol), cloruro de tetraetilamonio (75 mg, 0,5 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,01 mmol). El vial se selló, se evacuó y se volvió a rellenar con nitrógeno. Se añadió DMF (3 ml) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 1 h. La reacción se inactivó con una solución de KF al 30 % (2 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla cruda se filtró a través de un lecho de Celite®, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-30 % en heptano) rindió el producto como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 50,0 mg, 37 %. LCMS *m/z* 334,7 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,90 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 4H), 7,00 - 6,98 (m, 2H), 5,61 (dd, *J* = 17,8, 1,7 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 11,5, 1,6 Hz, 1H), 2,96 (hept, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,22 (dd, *J* = 7,2, 2,5 Hz, 6H).

Compuesto 13 y Compuesto 14:

Ácido 2-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]ciclopropanocarboxílico, [TRANS-ENANT-1] ***(13)*** *y ácido 2-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]ciclopropanocarboxílico, TRANS-[ENANT-2]* ***(14)***



*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de terc-butilo (**C27**)*

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **1** (1,2 g, 2,9 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió carbonato de t-butoxicarbonil t-butilo (940 mg, 4,3 mmol), DIPEA (1,2 ml, 6,9 mmol) y *N*,*N'*-dimetilpiridin-4-amina (80 mg, 0,7 mmol). La mezcla se dejó agitar a 25 ºC durante 16 h, después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptanos) para proporcionar el producto. La mezcla de productos se obtuvo como una mezcla de regioisómeros mayoritarios y minoritarios, y se presume que cada uno tiene el grupo Boc en un átomo de nitrógeno diferente del anillo pirazol. La mezcla de isómeros mayoritarios y minoritarios se avanzó a la próxima etapa como una mezcla. Rendimiento: 240 mg, 97 %. LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 533,6. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) Minoritario δ 8,39 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,87 (m, 3H), 6,62 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H),. 2,14 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 3H),. 1,50 (s, 9H), 1,15 (ddd, *J* = 10,3, 7,2, 3,4 Hz, 6H). Mayoritario: δ 7,99 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,02 - 6,87 (m, 3H), 6,62 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 2,93 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,14 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,15 (ddd, *J* = 10,3, 7,2, 3,4 Hz, 6H).

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-7-vinil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de terc-butilo (**C28**)*

Un matraz que contenía 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de terc-butilo **C27** (1,4 g, 2,6 mmol), tributil(vinil)estannano (1,2 ml, 4,1 mmol), cloruro de tetraetilamonio (880 mg, 5,3 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (145 mg, 0,13 mmol) se purgó con nitrógeno. Se añadió DMF (50 ml) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 5 h. Se añadió una solución de solución de KF al 30 % (30 ml) y la reacción se agitó durante 2 h más. La mezcla cruda se filtró a través de Celite®, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptanos) para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 1,0 g, 90 %. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 5,94 - 5,75 (m, 1H), 5,42 (dd, *J* = 11,5, 1,4 Hz, 1H), 3,13 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,79 (s, 9H), 1,37 (dd, *J* = 7,2, 2,6 Hz, 6H).

*Etapa 3. Síntesis de la mezcla diastereoisomérica de 7-(2-(etoxicarbonil)ciclopropil)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo, [Trans] (**C29**) y 7-(2-(etoxicarbonil)ciclopropil)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo, [CIS] (**C30**)*

Se añadió 2-diazoacetato de etilo (1,3 ml, 12,4 mmol) a una solución de [2,6-bis[(4R)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il]-1-piridil]-dicloro-vinil-rutenio (48 mg, 0,10 mmol), 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-7-vinil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de terc-butilo **C28** (400 mg, 0,9 mmol) en THF (13 ml) a 55 ºC durante 60 min. La mezcla se dejó agitar a 55 ºC durante 16 h. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptanos) proporcionó los productos **C29** y **C30**.

C29 es el isómero *trans* y se presume que está compuesto por una mezcla de los dos posibles estereoisómeros trans: 7-[(1S,2S)-2-etoxicarbonilciclopropil]-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de terc-butilo y 7-[(1R,2R)-2-etoxicarbonilciclopropil]-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropilo-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de terc-butilo. La relación enantiomérica (ER) no pudo determinarse en esta etapa, pero se estimó basada en el análisis cromatográfico quiral de enantiómeros durante la etapa 4 en la síntesis de **13** y **14**. Se presume que la estereoquímica absoluta del enantiómero trans mayoritario en C29 es la configuración (S,S) basada en la naturaleza del ligando quiral usado en la etapa de ciclopropanación. *Ver* Organic Process Research & Development 2008, 12, 168-177. **C30** es el isómero *cis*.

C29 7-(2-(etoxicarbonil)ciclopropil)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo, [Trans]. Rendimiento: 100 mg, 21 %. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,40 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,14 (m, 2H), 3,26 - 3,08 (m, 1H), 2,69 - 2,51 (m, 1H), 2,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,76 (s, 9H), 1,58 (dtt, *J* = 10,8, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 1,38 (td, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 3H), 1,31 (ddt, *J* = 7,2, 5,1, 2,6 Hz, 6H).

C30 7-(2-(etoxicarbonil)ciclopropil)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo, [CIS] (120 mg, 25 %) RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,40 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,05 (m, 3H), 6,97 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,96 - 3,63 (m, 2H), 3,43 - 3,24 (m, 1H), 2,53 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,28 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,78 (s, 9H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,35 - 1,24 (m, 3H), 1,20 (dd, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

*Etapa 4. Ácido 2-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] ciclopropanocarboxílico, [TRANS-ENANT-1] (**13**) y ácido 2-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]ciclopropanocarboxílico, TRANS-[ENANT-2] (**14**)*

Se añadió KOH (400 µl de 1,5 M, 0,6 mmol) a una solución de **C29** (60 mg, 0,1 mmol) y en metanol (5 ml). La mezcla se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 30 min. La reacción se neutralizó con 0,6 ml de HCl 1 M y se concentró al vacío. La mezcla de enantiómeros **13** (presunto ácido (1S,2S)-2-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1*H*-ácido pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]ciclopropanocarboxílico) y **14** (presunto ácido (1R,2R)-2-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]ciclopropanocarboxílico) se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) para proporcionar la mezcla de enantiómeros como un sólido marrón. Rendimiento: 12,2 mg, 25 %. LCMS *m/z* 392,3 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,01 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,37 - 3,09 (m, 1H), 2,71 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 4,2 Hz, 1H), 2,36 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,17 (dt, *J* = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 1,86 (dt, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 1,53 (dq, *J* = 7,5, 3,5 Hz, 1H), 1,33 (ddd, *J* = 16,7, 7,2, 4,9 Hz, 6H).

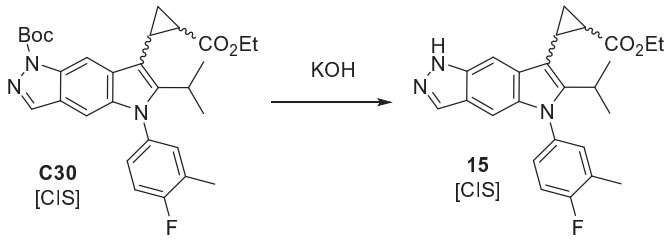
El análisis de la mezcla mediante cromatografía de fluido supercrítico quiral reveló que los enantiómeros del componente estaban presentes en una relación de 62:38 por área. Método Analítico: [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 mm; Fase móvil: metanol al 20 % (que contiene amoniaco 5 mM) en dióxido de carbono; Régimen de flujo 1 ml/min].

La mezcla de enantiómeros se separó en sus enantiómeros componentes del compuesto **13** y del compuesto **14** mediante cromatografía de fluidos supercríticos quiral. [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm; Eluyente: metanol al 20 % (que contiene amoniaco 5 mM) en dióxido de carbono; Régimen de flujo 75 ml/min]. El primer pico de elución fue el compuesto **14**. Rendimiento: 9,1 mg. RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,92 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,23 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,52 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,36 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,67 (dt, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 1,33 (ddd, *J* = 12,5, 7,2, 2,7 Hz, 6H). LCMS *m/z* 392,6 $[M+H]^+$.

El segundo pico de elución fue el compuesto **13**. Rendimiento: 19,6 mg. RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,92 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,23 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,52 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,36 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,67 (dt, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 1,33 (ddd, *J* = 12,5, 7,2, 2,7 Hz, 6H). LCMS *m/z* 391,7 $[M+H]^+$.

Compuesto 15:

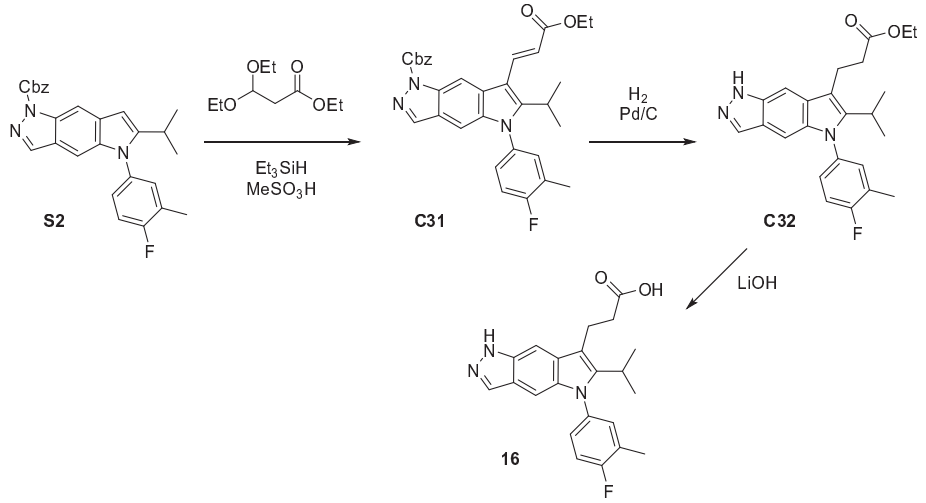
*(1R,2S)-2-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]ciclopropanocarboxilato de etilo (**15**)*



A una solución de 7-[(1S,2R)-2-etoxicarbonilciclopropil]-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de terc-butilo **C30** (60 mg, 0,1 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió hidróxido de potasio (350 µl de 1 M, 0,4 mmol) y la mezcla se calentó en condiciones de microondas a 120 ºC durante 40 min. [Nota: el éster etílico no se sometió a hidrólisis en estas condiciones]. El solvente se evaporó al vacío y la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 38 mg, 74 %. LCMS *m/z* 420,3 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,96 (s, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 3H), 6,98 (q, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,83 - 3,65 (m, 2H), 3,32 (pd, *J* = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 2,55 (td, *J* = 8,7, 7,7 Hz, 1H), 2,35 (dd, *J* = 2,0, 1,1 Hz, 3H), 2,23 (td, *J* = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 1,87 (dt, *J* = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 1,60 (ddd, *J* = 8,9, 8,0, 4,4 Hz, 1H), 1,31 (dd, *J* = 7,2, 3,5 Hz, 3H), 1,20 (dd, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 3H), 0,83 (ddd, *J* = 7,2, 6,5, 4,6 Hz, 3H).

Compuesto 16:

*Ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**16**)*



*Etapa 1. Síntesis de 7-[(E)-3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C31**)*

A una mezcla de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo **S2** (2,8 g, 6,1 mmol) y ácido metanosulfónico (600 µl, 9,2 mmol) en

diclorometano (8 ml) se le añadió 3,3-dietoxipropanoato de etilo (6 ml, 30,6 mmol) seguido de trietilsilano (2,9 ml, 18,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se calentó a 50 ºC durante toda la noche y después durante 3 días adicionales. La adición de Celite®, concentración al vacío, seguida de cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 1,5 g, 44 %. LCMS *m/z* 540,3 [M+1]+. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,49 - 7,39 (m, 5H), 7,33 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 3H), 1,44 - 1,34 (m, 6H), 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de *3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de etilo (**C32**)*

Una solución de 7-[(E)-3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo **C31** (2,1 g, 3,8 mmol) en EtOAc (180 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (húmedo, Degussa) (805 mg, 0,4 mmol) y se aplicó el globo de hidrógeno a la reacción. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en heptanos) proporcionó el producto (1,31 g). Sin embargo, el análisis de RMN ^{1}H mostró la presencia de algún alqueno no reducido. Esta mezcla se volvió a tratar en las condiciones de hidrogenación descritas, mediante el uso de una mezcla de EtOAc (90 ml) y metanol (90 ml) como solvente. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-40 % en diclorometano) proporcionó el producto. Rendimiento: 1,02 g, 66 %. LCMS *m/z* 408,3 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,66 - 12,54 (m, 1H), 7,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,15 (dd, *J* = 9,5, 6,5 Hz, 2H), 3,01 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 9,4, 6,5 Hz, 2H), 2,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,34 - 1,23 (m, 6H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

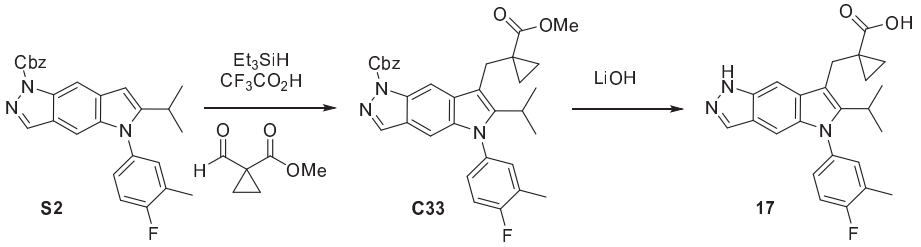
Etapa 3. Síntesis de ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (16)

Se añadió una solución de LiOH (582 mg, 12,2 mmol) en agua (4,2 ml) a una solución de 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de etilo **C32** (1,0 g, 2,4 mmol) en THF (13 ml) y metanol (25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 120 min y después se concentró hasta sequedad. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con HCl (2,4 ml de 6 M, 14,4 mmol) en 50 ml de agua. Se añadió cloruro de sodio sólido a la capa de agua y se extrajo con diclorometano (3 x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La purificación se realizó mediante el uso de cromatografía de fase inversa [Columna: 275g cartucho C18; Gradiente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con un modificador de formiato de amonio]. Se reunieron las fracciones deseadas y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto. Rendimiento: 764 mg, 79 %. LCMS *m/z* 380,1 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,60 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,30 -

7,21 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 3,01 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,32 - 1,21 (m, 6H).

Compuesto 17:

*Ácido 1-[[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]ciclopropanocarboxílico (**17**)*



*Etapa 1. Síntesis de la solución 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-7-[(1-metoxicarbonilciclopropil)metil]pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C33**)*

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo **S2** (3,7 g, 8,1 mmol) en diclorometano (46 ml) se le añadió 1-formilciclopropanocarboxilato de metilo (3,1 g, 24,4 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (3,8 ml, 49,3 mmol). Después se añadió trietilsilano (3,9 ml, 24,4 mmol) y la reacción se agitó a 50 ºC en un recipiente sellado durante toda la noche. Se añadió un equivalente adicional de 1-formilciclopropanocarboxilato de metilo y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 6 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-30 % en diclorometano) proporcionó el producto (según lo confirmado mediante LCMS) que avanzó a la siguiente etapa. Rendimiento: 4,1 g, 90 %. LCMS *m/z* 554,25 $[M+1]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de Ácido-[[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]ciclopropanocarboxílico (**17**)*

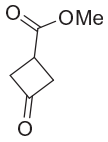
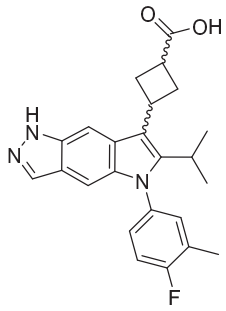
Se añadió una solución acuosa de LiOH (28,5 ml de 2 M, 57 mmol) a una solución de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-7-[(1-metoxicarbonilciclopropil)metil]pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo **C33** (4,1 g, 90 %) y se diluyó con THF (50 ml) y metanol (100 ml). La reacción se agitó a 50 ºC durante toda la noche y después se concentró al vacío. Se añadió una solución de HCl 1 M para ajustar el pH entre pH 4-5. Después, la mezcla se lavó con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y la mezcla se concentró hasta sequedad al vacío con Celite®. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol al 0-10 % en diclorometano) proporcionó el producto como una espuma. El producto se disolvió en EtOAc y se concentró hasta sequedad al vacío, que también rindió el producto en forma de espuma. Se añadió un mínimo de metanol y la solución del producto se añadió gota a gota en agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío (2 h a 50 ºC). Después, el producto se diluyó en EtOAc nuevamente y se concentró al vacío (x 3). El secado al vacío durante toda la noche proporcionó el producto como un polvo blanco. Rendimiento: 1,8 g,

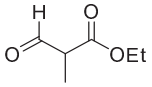
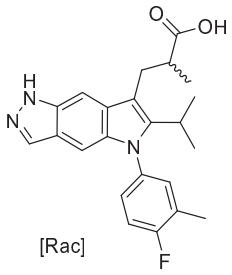
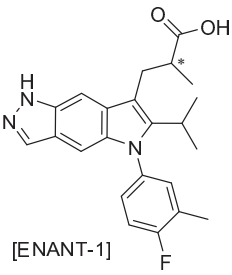
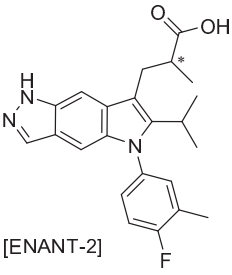
53 %. LCMS *m/z* 406,2 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,56 (s, 1H), 12,29 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,12 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,18 (dd, *J* = 7,2, 1,9 Hz, 6H), 1,04 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,66 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).

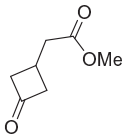
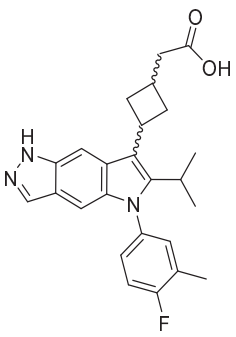
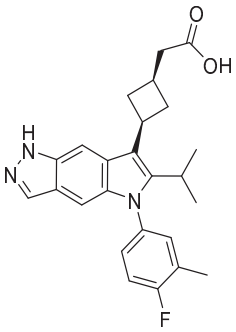
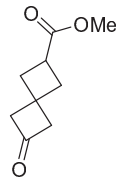
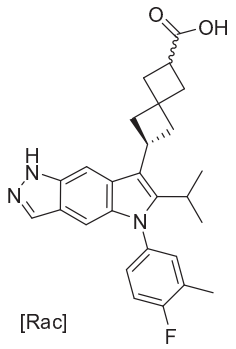
Compuestos 18-28:

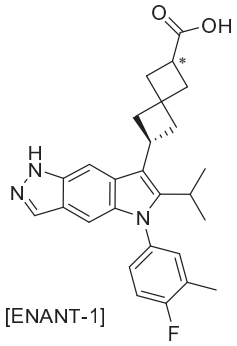
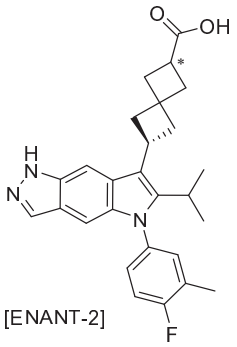
Los Compuestos **18-28** (ver la Tabla 2) se prepararon a partir del intermediario **S2** mediante el uso del reactivo de aldehído o cetona apropiado, y mediante el uso de los métodos como se describió para el compuesto **16** o el compuesto **33** (más abajo). Las modificaciones de este método se indican en la Tabla 2 y las notas al pie de página adjuntas. En algunos ejemplos, se usa ácido metanosulfónico en lugar de ácido trifluoroacético en la etapa 1. En algunos ejemplos, se usa una base alternativa tal como KOH o NaOH en la etapa 2.

Tabla 2. Método de preparación, estructura y datos fisicoquímicos de los Compuestos 18-28

Compuesto	***Reactivo de aldehído o cetona***	***Producto***	***Método***	***RMN ^{1}H***; LCMS m/z $[M+H]^+$; **Anotación de Estructura**
18			*Compuesto 33*[1]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,54 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,22 (m, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 3,11 - 2,83 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H); 406,2; mezcla cis y trans.

19		 [Rac]	*Compuesto 33*	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,28 - 3,08 (m, 2H), 2,91 - 2,76 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,25 - 1,17 (m, 6H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); 394,2; mezcla racémica
20		 [ENANT-1]	*SFC quiral del Compuesto 19*[2]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,26 - 3,09 (m, 2H), 2,88 - 2,71 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,25 - 1,15 (m, 6H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); 394,2; Enantiómero único.
21		 [ENANT-2]	*SFC quiral del Compuesto 19*[2]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,27 - 3,09 (m, 2H), 2,88 - 2,69 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,26 - 1,15 (m, 5H), 1,11 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); 394,2; Enantiómero único.

22			*Compuesto 33*	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,51 (s, 1H), 12,14 (s, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 3,84 (q, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,03 - 2,87 (m, 2H), 2,75 - 2,55 (m, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 3H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,25 (dd, *J* = 7,3, 3,5 Hz, 5H). 420,3; mezcla cis y trans.
23			*SFC quiral del Compuesto 22*[3]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,50 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,19 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,85 (m, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,96 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 3H), 2,48 - 2,36 (m, 4H), 2,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). 420,2; isómero cis.
24		 [Rac]	*Compuesto 33*	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,54 (s, 1H), 12,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,78 (m, 1H), 3,13 - 2,89 (m, 2H), 2,84 - 2,67 (m, 2H), 2,47 - 2,25 (m, 9H), 1,23 (dd, *J* = 7,2, 1,9 Hz, 6H).; 446,3; Racémico.

25		 [ENANT-1]	*SFC quiral del Compuesto 24*[4]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,55 (s, 1H), 12,11 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 1H), 3,05 (m, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,95 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,82 - 2,68 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,42 - 2,22 (m, 7H), 1,23 (dd, *J* = 7,2, 2,5 Hz, 6H).; 446,3; Enantiómero único.
26		 [ENANT-2]	*SFC quiral del Compuesto 24*[4]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,54 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,85 (m, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,14 - 2,87 (m, 2H), 2,84 - 2,67 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,41 - 2,24 (m, 7H), 1,23 (dd, *J* = 7,2, 1,9 Hz, 6H).; 446,3; Enantiómero único.

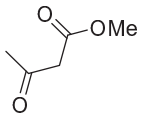
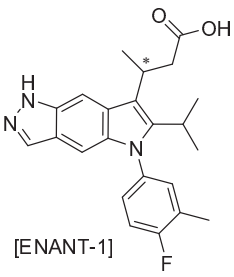
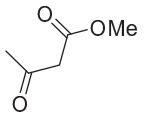
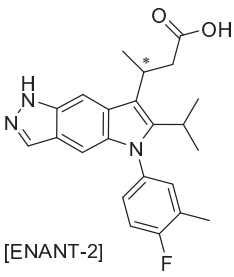
27		 [ENANT-1]	*Compuesto 16*[5]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,55 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 1H), 3,09 - 2,84 (m, 2H), 2,72 (ddd, *J* = 15,0, 6,0, 2,5 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,28 (dd, *J* = 7,2, 5,4 Hz, 6H).; 394,2; Enantiómero único.
28		 [ENANT-2]	*Compuesto 16*[5]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,53 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 3,75 (m, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,08 - 2,85 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,28 (dd, *J* = 7,2, 5,4 Hz, 6H).; 394,1; Enantiómero único.

Tabla 2 Notas al pie:

1. NaOH usado como base en la etapa 2.

2. El compuesto **19** (mezcla racémica) se separó en los enantiómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC) para dar los compuestos **20** y **21**. Condiciones: Columna: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 10 x 250 mm, Fase móvil 30 % de IPA (que contiene 5 mM de amoniaco), 70 % de CO_2. El compuesto **20** fue el primer pico de elución. El compuesto **21** fue el segundo pico de elución.

3. Método de preparación: IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 20 % de EtOH (que contiene amoniaco 5 mM) 80 % de CO_2 Flujo: 75 ml/min.

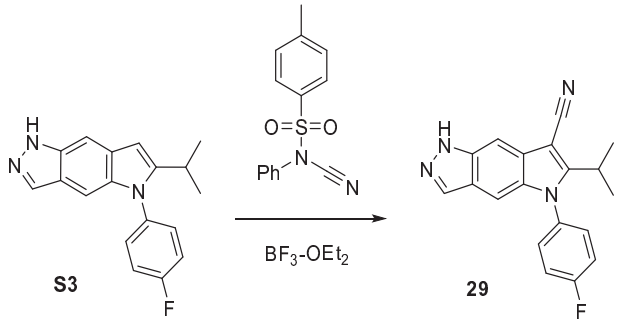
4. El compuesto **24** (mezcla racémica) se separó en los enantiómeros componentes mediante cromatografía supercrítica quiral para dar los compuestos **25** y **26**. Condiciones de

la Columna: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 10 x 250 mm, Fase móvil 30 % de Etanol (que contiene amoniaco 5 mM), 70 % de CO_2. El compuesto **25** fue el primer pico de elución (Tiempo de retención: 0,95 min). El compuesto **26** fue el segundo pico de elución (Tiempo de retención: 1,1 min).

5. Los compuestos **27** y **28** se prepararon por separación de la mezcla racémica mediante el uso de SFC quiral. Condiciones. de la Columna: columna IC preparativa, 10 x 250 mm, Fase móvil 40 % de metanol (que contiene amoniaco 5 mM), 70 % de CO_2. El compuesto **27** fue el primer pico de elución. El compuesto **28** fue el segundo pico de elución.

Compuesto 29:

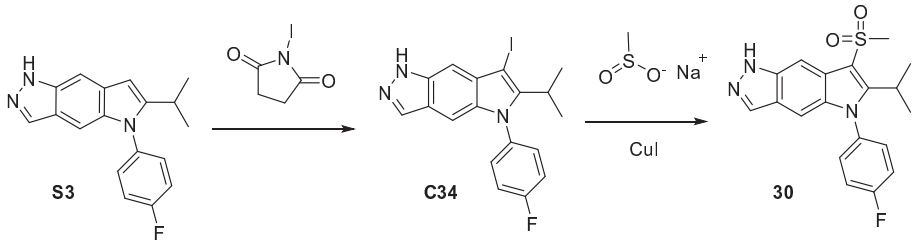
5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carbonitrilo



El compuesto **29** se preparó a partir de **S3** mediante el uso del método descrito para el compuesto **10**. La purificación por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 - 100 % en heptano) proporcionó el producto. Rendimiento: 19,1 mg, 15 %. LCMS *m/z* 319,1 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (s, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,60 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,96 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Compuesto 30:

5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol



*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C34**)*

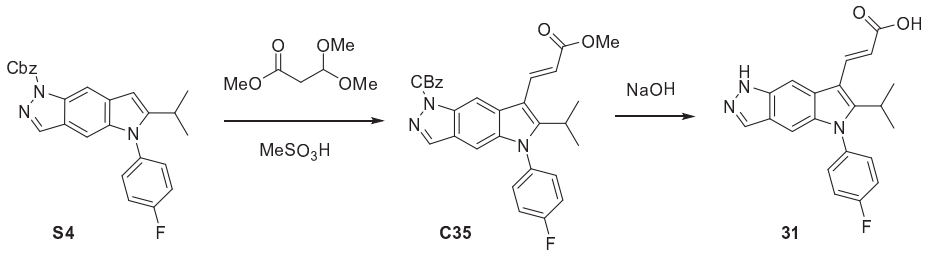
C34 se preparó como se describió para el compuesto **1**. En este caso, la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) para proporcionar el producto. Rendimiento: 712 mg, 74 %. LCMS *m/z* 420,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 - 12,69 (m, 1H), 8,02 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 4H), 7,34 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,04 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**30**)*

El compuesto **30** se preparó a partir de **C34** como se describió para el compuesto **11**. En este caso, la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en un cartucho de columna de Si-amina (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos seguido de metanol al 0-10 % en diclorometano). Rendimiento: 18,1 mg, 20 %. LCMS *m/z* 372,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 (s, 1H), 8,05 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,00 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,08 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Compuesto 31:

Ácido (E)-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]prop-2-enoico



*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-[(E)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enil]pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C35**)*

A una solución de **S4** (452 mg, 1,0 mmol) en tolueno (2 ml) y cloroformo (2 ml) se le añadió 3,3-dimetoxipropanoato de metilo (178 µl, 1,3 mmol) y después ácido metanosulfónico (102 µl, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la temperatura se aumentó hasta 50 ºC y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado y la fase orgánica se aisló en un separador de fases. La fase orgánica se concentró al vacío, después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-5 % en diclorometano) para proporcionar el producto. Rendimiento: 338 mg, 63 %. LCMS *m/z* 512,3 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (s, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,36 (m, 9H), 7,32 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,16 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).

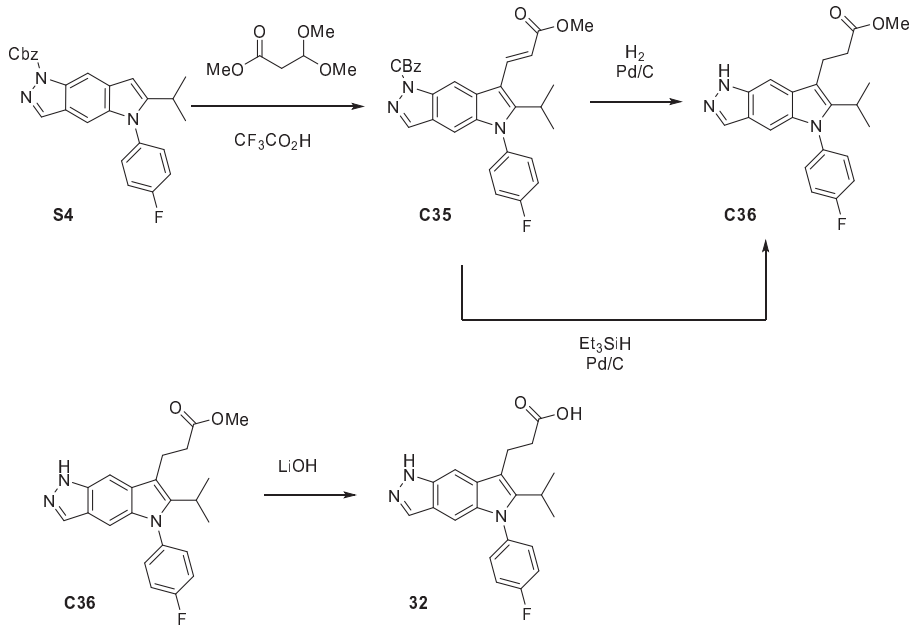
*Etapa 2. Síntesis de Ácido (E)-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]prop-2-enoico (**31**)*

A una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-[(E)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enil]pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo **C35** (360 mg, 0,7 mmol) en THF (3,4 ml) se le añadió una solución de hidróxido de sodio (1,8 ml de 2 M, 3,6 mmol) en agua (1,7 ml). Se añadió MeOH (5,9 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se vertió en HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (metanol al 0-10 % en diclorometano) proporcionó el producto. Rendimiento: 67,2 mg, 26

%. LCMS *m/z* 364,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,76 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,45 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 3,22 - 3,02 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H.

Compuesto 32:

Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico



*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-[(E)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enil]pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C35**)*

A una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (122 g, 282 mmol) disuelto en diclorometano (1 l) se le añadió 3,3-dimetoxipropanoato de metilo (42 ml, 296 mmol) y ácido trifluoroacético (140 ml, 1,8 mol). La reacción se agitó durante toda la noche a 50 ºC. Después se añadieron 0,1 equivalentes adicionales de 3,3-dimetoxipropanoato de metilo y la mezcla se agitó durante 6 h adicionales a 50 ºC. La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite y después se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir el producto como un aceite amarillo, que se avanzó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 140 g, 81 %. LCMS *m/z* 512,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de metilo (**C36**)*

Una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-[(E)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enil]pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo **C35** (140 g) en metanol (1,5 l) y EtOAc (1,5 l) se dividió equitativamente en 3 lotes. Se añadió a cada lote una suspensión de paladio al 10 % sobre carbono (18 g, 16,9 mmol) en EtOAc. Las mezclas se desgasificaron (mediante evacuación) y después se colocaron en una atmósfera de gas hidrógeno mediante el uso de

un globo de hidrógeno (2 globos por reacción). Después de 4 h, se rellenaron los globos de hidrógeno y las mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante toda la noche. Los globos de hidrógeno se rellenaron nuevamente y las reacciones se agitaron por un período adicional durante toda la noche. Las mezclas se purgaron con nitrógeno y después se filtraron a través de Celite®, lavado con metanol y EtOAc. El filtrado orgánico combinado se concentró al vacío. La dilución con EtOAc dio como resultado la formación de un precipitado, que se filtró y se secó a 40 ºC al vacío para proporcionar el producto. Rendimiento: 79 g, 72 %. LCMS *m/z* 380,2 $[M+H]^+$.

*Síntesis alternativa de 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de metilo (**C36**)*

A una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-[(E)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enil] pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo **C35** (49,2 g, 96,1 mmol) en EtOH (1 l) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con una barra de agitación magnética, embudo de goteo y condensador de reflujo se añadió catalizador de Pd al 10 % sobre carbón (10 g, 9,397 mmol). Después, se añadió gota a gota trietilsilano (155 ml, 970,4 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se filtró sobre un tapón de Celite®. El tapón de celite se lavó con EtOH y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar un aceite ligeramente amarillo. El aceite se disolvió en diclorometano y se filtró sobre un tapón de gel de sílice. El tapón se eluyó con diclorometano para eluir los subproductos de sililo residuales y después EtOAc al 50 % en diclorometano para eluir el producto. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (30,9 g, 85 %). RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,93 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,37 - 3,21 (m, 2H), 3,09 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,64 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). RMN ^{19}F (376 MHz, cloroformo-d) δ -112,83.

*Etapa 3. Síntesis de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**32**)*

Se añadió una solución acuosa de LiOH (183 ml de 2,5 M, 458 mmol) a una solución de **C36** (35,8 g, 91,4 mmol) en THF (336 ml) y metanol (336 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y se redujo el volumen hasta ~400 ml. Se añadió NaOH 1 M (400 ml) y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 500 ml). Después, la capa acuosa se acidificó a ~pH 3-4 mediante la adición de una solución de HCl 6 M, después se extrajo con EtOAc (2 x 800 ml). Las capas de EtOAc se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación en 4 lotes mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol al 0-10 % en diclorometano) y posterior concentración al vacío dio el producto como una espuma. La adición de un mínimo de EtOAc dio como resultado la formación de un precipitado que se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 40,2 g, 66 %. LCMS *m/z* 366,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 7,94 (d,

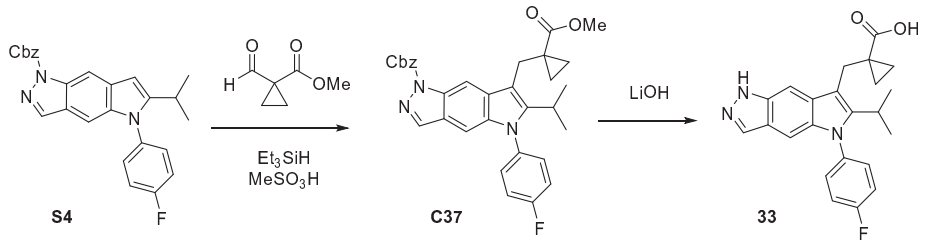
J = 1,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 5H), 7,00 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,13 (dd, *J* = 9,5, 6,6 Hz, 2H), 3,02 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).

*Preparación alternativa para ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**32**)*

A una suspensión de **C36** (1237 g, 3,3 mol) en metanol (5 l) a 27 ºC se le añadió una mezcla de KOH al 45 % (760 ml, 8,9 mol) en agua (2,7 l) durante 1 min [exotermia hasta 40 ºC]. La mezcla se calentó a 46-49 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió hasta 14 ºC y después se trató con ácido acético (560 ml, 9,8 mol) durante 3 min. La suspensión resultante se diluyó con agua (1,4 l) y después se agitó a ~20 ºC durante toda la noche antes de filtrar. Los sólidos se lavaron con agua (2 l) y se secaron en un horno de vacío a 50 ºC para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (1173 g, 3,2 mol, 98 %).

Compuesto 33:

Ácido 1-[[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]ciclopropanocarboxílico



*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-((1-(metoxicarbonil)ciclopropil)metil)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**C37**)*

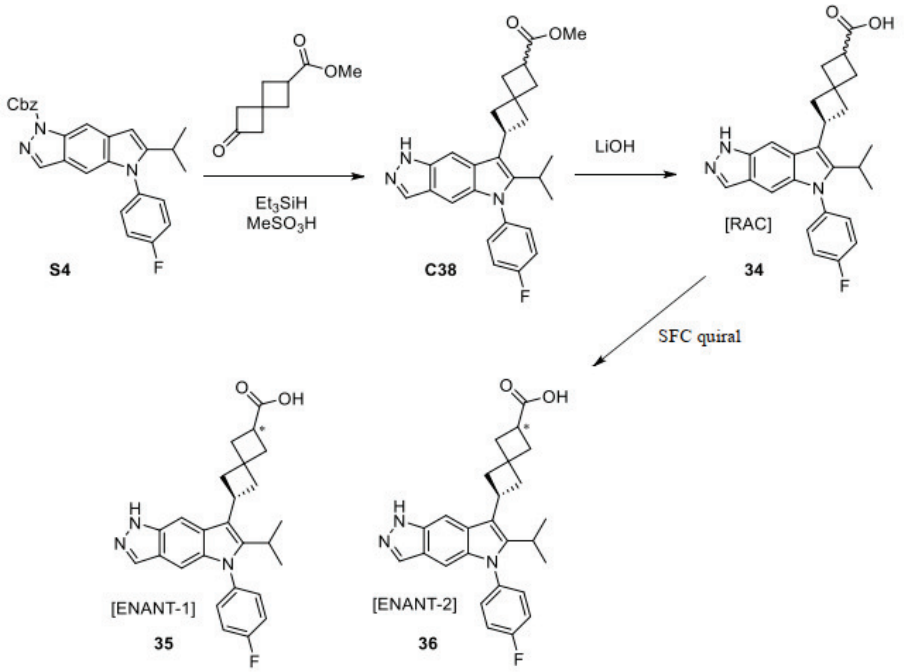
A una solución de **S4** (325 mg, 0,7 mmol) en diclorometano (950 µl) se le añadió ácido metanosulfónico (73 µl, 1,1 mmol) seguido de 1-formilciclopropanocarboxilato de metilo (233 mg, 1,8 mmol) y trietilsilano (360 µl, 2,3 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y se agitó durante 5 minutos. La fase orgánica se separó, se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptanos) para proporcionar el producto. LCMS *m/z* 540,4 $[M+1]^+$. 104 mg, 26 %. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,34 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 4H), 7,49 - 7,38 (m, 5H), 7,13 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,22 - 3,09 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,05 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,68 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H).

*Etapa 2. Síntesis de Ácido 1-[[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]ciclopropanocarboxílico (**33**)*

El compuesto **33** se preparó a partir de **C37** mediante el uso del método descrito para el compuesto **17**. Rendimiento: 50,6 mg, 66 %. LCMS *m/z* 392,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 5H), 6,93 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,13 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,20 - 1,12 (m, 6H), 1,04 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,67 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).

Compuesto 34, Compuesto 35 y Compuesto 36:

Ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico ***(34)*** *, Ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico,* [ENANT-1] ***(35)*** *Ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico,* [ENANT-2] ***(36)***



Etapas 1 y 2. Síntesis de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico ***(34)***

El compuesto **34** se preparó en dos etapas a partir de **S4** mediante el uso del mismo método descrito para el compuesto **33**. **34** se obtuvo como una mezcla racémica de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1*H*-ácidopirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico. Rendimiento: 246 mg, 77 %. LCMS *m/z* 432,54 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,56 (s, 1H), 12,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 - 7,25 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 3,85 (m, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,00 (dp, *J* = 37,6, 7,8, 7,2 Hz, 2H), 2,76 (dt, *J* = 21,4, 10,5 Hz, 2H), 2,37 (dd, *J* = 16,8, 8,4 Hz, 4H), 1,23 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 6H).

Etapa 3. Preparación de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-1] ***(35)****, y ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-2]* ***(36)***

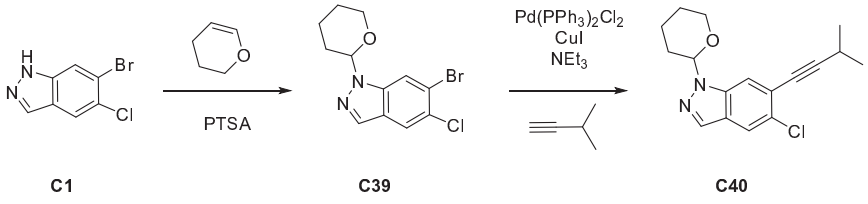
La separación del compuesto **34** en sus enantiómeros constituyentes compuesto **35** y compuesto **36** se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico [Columna: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm; Fase móvil: 40 % de EtOH (que contiene amoniaco 5 mM) en 60 % de dióxido de carbono; régimen de flujo 80 ml/min].

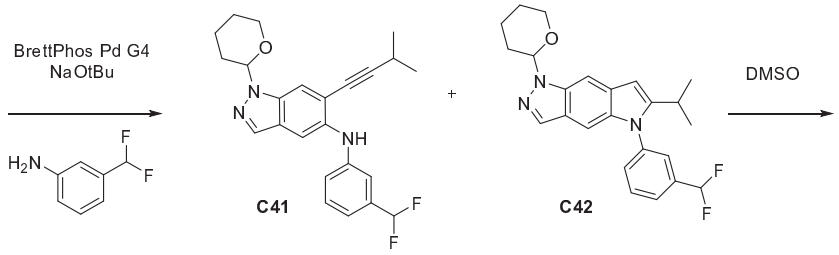
El primer enantiómero que eluyó fue **35** [ENANT-1]. Rendimiento: 26,8 mg, 22 %. LCMS *m/z* 432,3 $[M+H]^+$.

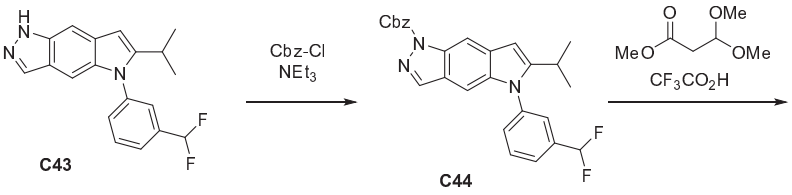
El segundo enantiómero que eluyó fue **36** [ENANT-2] Rendimiento: 20,7 mg, 17 %. LCMS *m/z* 432,3.

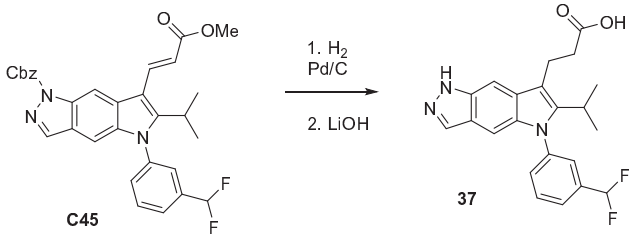
Compuesto 37:

*Ácido 3-[5-[3-(difluorometil)fenil]-6-isopropil-*1H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**37**)*









*Etapas 1-5. Síntesis de 5-(3-(difluorometil)fenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**C44**)*

El compuesto **C44** se preparó a partir de **C1** mediante el uso del método descrito para la preparación de **S11**. Se usó BrettPhos Pd G4 como el catalizador en la etapa 3, para obtener una mezcla de **C41** y **C42**. El grupo protector THP se eliminó en la etapa 4 de ciclación.

*Etapa 6. Síntesis de (E)-5-(3-(difluorometil)fenil)-6-isopropil-7-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**C45**)*

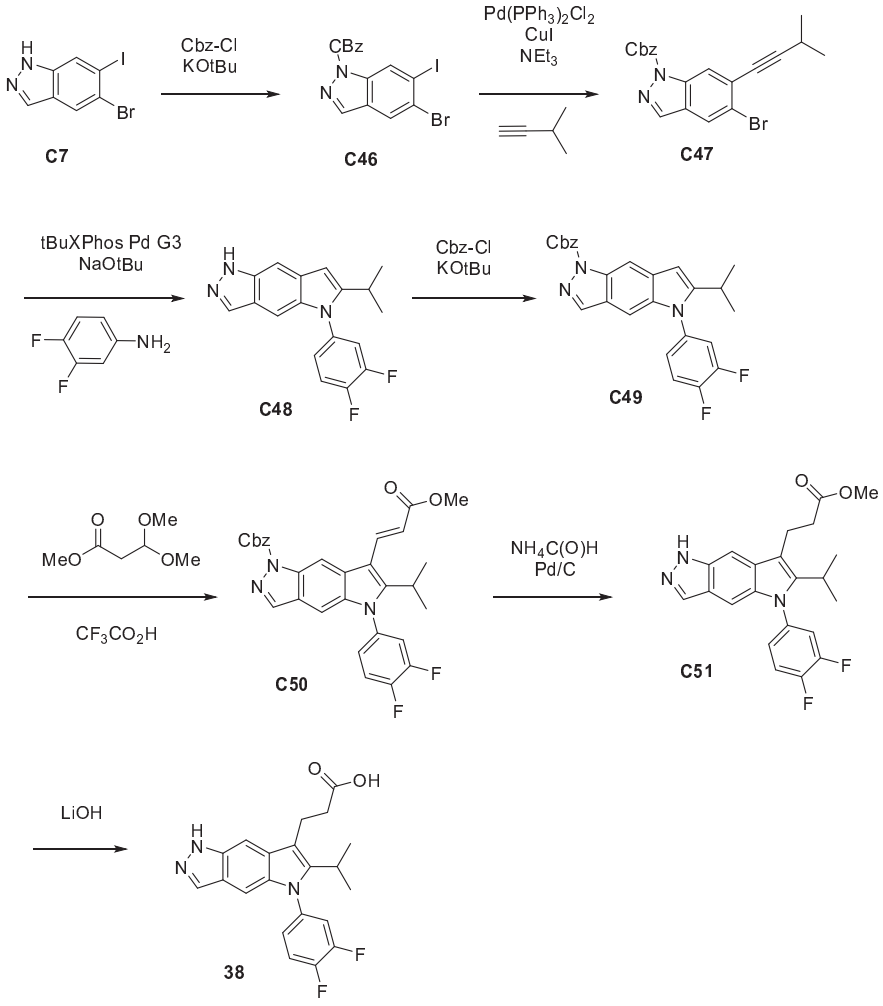
C45 se preparó como se describió para el compuesto **32**. LCMS *m/z* 544,3 $[M+H]^+$.

*Etapas 7 y 8. Síntesis de Ácido 3-[5-[3-(difluorometil)fenil]-6-isopropil-*1*H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**37**)*

El compuesto **37** se preparó en dos etapas a partir de **C45** mediante el uso del método como se describió para el compuesto **32.** Rendimiento: 17 mg, 22 % (en 2 etapas). LCMS *m/z* 398,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,64 (s, 1H), 12,32 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,00 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 3,01 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Compuesto 38:

*Ácido 3-[5-(3,4-difluorofenil)-6-isopropil-*1H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**38**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-6-yodo-*1*H*-indazol*-1-carboxilato de bencilo (**C46**)*

El compuesto **C46** se preparó a partir de **C7** y CBz-Cl mediante el uso del método descrito en la preparación de **S4.**

*Etapas 2 y 3. Síntesis de 5-bromo-6-(3-metilbut-1-in-1-ilo)-*1*H-indazol-1-carboxilato de bencilo (**C48**)*

El compuesto **C48** se preparó en dos etapas a partir de **C46** mediante el uso del método descrito en la preparación de **S1**. En este caso, se usó tBuXPhos Pd G3 como el catalizador en la etapa 2.

*Etapa 4. Síntesis de (E)-5-(3,4-difluorofenil)-6-isopropil-7-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**C50**)*

El compuesto **C50** se preparó como se describió para el compuesto **17** (ácido trifluoroacético y trietilsilano) mediante el uso de 1,2-dicloroetano como solvente. El producto se avanzó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 124 mg, 45 %. LCMS *m/z* 530,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de 3-(5-(3,4-difluorofenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)propanoato de metilo (**C51**)*

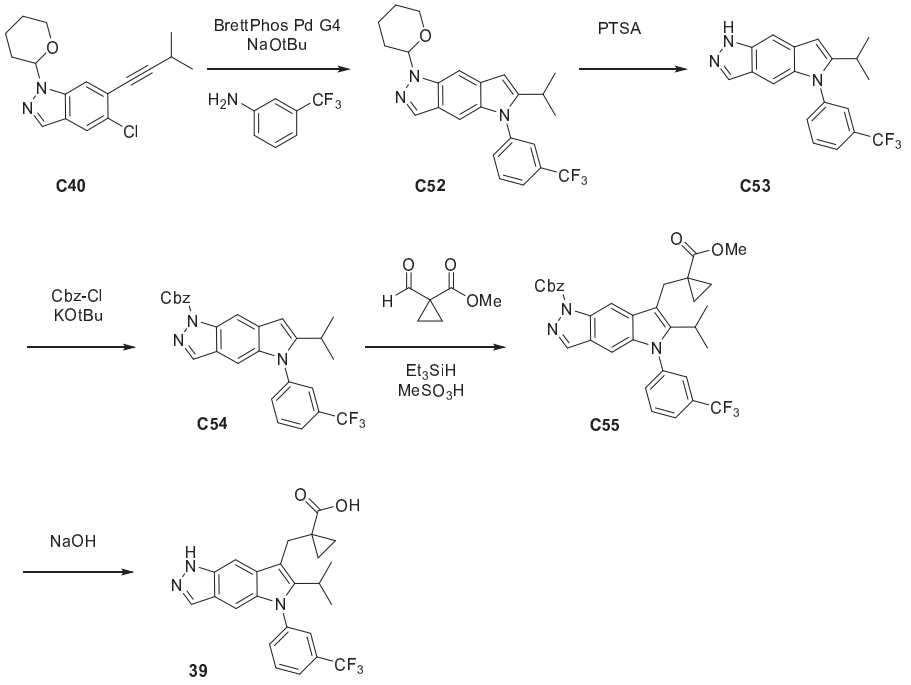
A una solución de **C50** (114 mg, 0,3 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió paladio sobre carbono (46 mg al 5 % p/p, 0,02 mmol) y formiato de amonio (160 mg, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h adicionales. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 38 mg, 42 %. LCMS *m/z* 400,5 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,21 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 2H), 7,16 - 6,99 (m, 1H), 6,83 - 6,61 (m, 2H), 4,59 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,42 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,49 (dt, *J* = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 0,81 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

*Etapa 6. Síntesis de ácido 3-[5-(3,4-difluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**38**)*

La preparación de **38** a partir de **C51** se logró mediante el uso del método de hidrólisis descrito para el compuesto **16**. Rendimiento: 26 mg, 59 %. LCMS *m/z* 384,4 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,85 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,34 (dt, *J* = 9,9, 8,7 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 10,4, 7,0, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (dddd, *J* = 8,3, 4,0, 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,08 (hept, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Compuesto 39:

*Ácido 1-[[6-isopropil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-*1H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]ciclopropanocarboxílico (**39**)*



*Etapas 1-3. Preparación de 6-isopropil-5-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**C54**)*

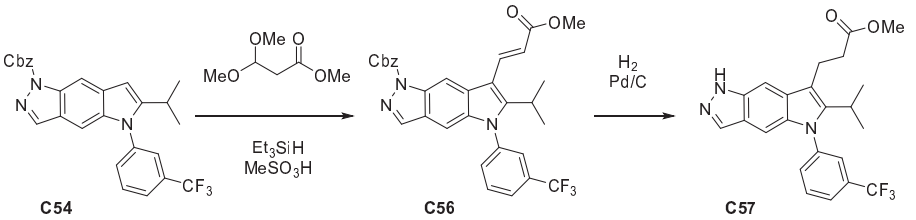
El compuesto **C54** se preparó como se describió para la preparación de **S11**. LCMS *m/z* 478,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 1H), 7,99 - 7,84 (m, 4H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,49 - 7,34 (m, 4H), 6,73 - 6,67 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,94 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

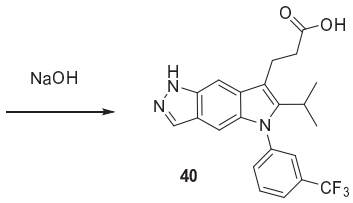
Etapas 4-5. Preparación de ácido *1-[[6-isopropil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-*1*H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]ciclopropanocarboxílico (**39**)*

El compuesto **39** se preparó a partir de **C54** y 1-formilciclopropanocarboxilato de metilo mediante el uso de los métodos descritos para el compuesto **33**. En este caso, se usó hidróxido de sodio como base en la etapa de hidrólisis del éster. LCMS *m/z* 442,2 $[M+H]^+$ RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,62 (s, 1H), 12,30 (s, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,90 - 7,74 (m, 3H), 7,49 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,12 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H), 1,05 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,70 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H).

Compuesto 40:

*Ácido 3-[6-isopropil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-*1H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**40**)*

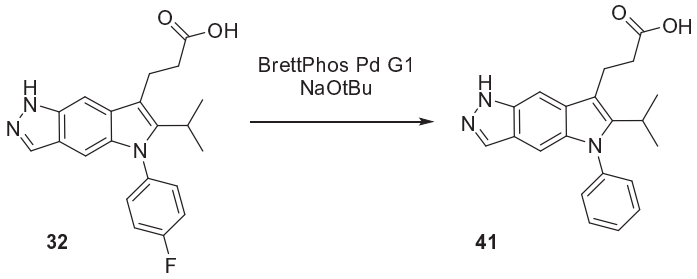




El compuesto **40** se preparó mediante el uso de un método similar al descrito para el compuesto **16**. En este caso, se usó hidróxido de sodio en lugar de hidróxido de litio en la etapa final de hidrólisis del éster. LCMS *m/z* 416,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,64 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 7,99 - 7,72 (m, 5H), 7,52 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 3,00 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Compuesto 41:

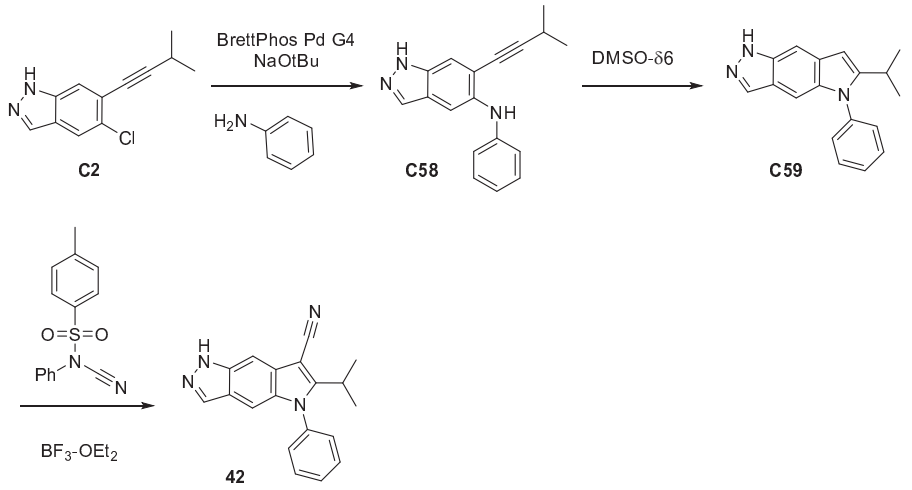
*Ácido 3-(6-isopropil-5-fenil-*1*H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il)propanoico (**41**)*



Se añadió alcohol isopropílico (3 ml) a un vial purgado con nitrógeno que contenía t-butóxido de sodio (80 mg, 0,8 mmol), BrettPhos paladaciclo Gen 1 (60 mg, 0,08 mmol) y Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico **32** (100 mg, 0,3 mmol). La mezcla se calentó en condiciones de microondas a 150 ºC durante 210 min. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 %. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol al 0-10 % en diclorometano), seguido de agitación del producto con resina depuradora MP-TMT proporcionó el producto como un aceite amarillo claro. Rendimiento: 43,5 mg, 45 %. LCMS *m/z* 348,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 12,24 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 3H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,19 - 3,08 (m, 2H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Compuesto 42:

*6-isopropil-5-fenil-*1H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carbonitrilo (**42**)*



*Etapa 1-2. Síntesis de 6-isopropil-5-fenil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**C59**)*

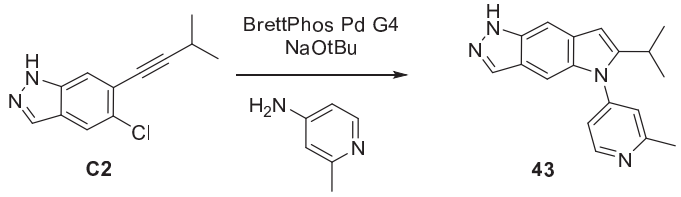
El compuesto **C59** se preparó a partir de **C2** como se describió en la preparación **de S1.** LCMS *m/z* 276,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 7,96 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,48 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 2,96 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

*Etapa 3. Síntesis de 6-isopropil-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carbonitrilo (**42**)*

El compuesto **42** se preparó a partir de **C59** mediante el uso del método descrito para el compuesto **10**. 24 mg, 23 %. LCMS *m/z* 301,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (s, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 1H), 7,77 - 7,53 (m, 6H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 3,07 - 2,90 (m, 1H), 1,39 (dd, *J* = 6,9, 3,5 Hz, 6H).

Compuesto 43:

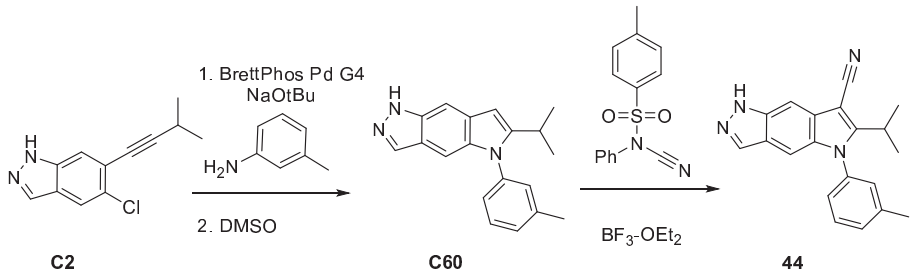
*6-isopropil-5-(2-metil-4-piridilo)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**43**)*



El compuesto **43** se preparó a partir de **C2** mediante el uso del método descrito para **S1** en la preparación de **S1**. En este caso, no se requirió una etapa de ciclación separada ya que el producto intermediario del acoplamiento de Buchwald cicló espontáneamente en la reacción. Rendimiento: 377 mg, 53 %. LCMS *m/z* 291,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,65 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,99 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 3,11 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Compuesto 44:

*6-isopropil-5-(m-tolilo)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carbonitrilo (**44**)*



Etapa 1. Síntesis de 6-isopropil-5-(m-tolil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol ***(C60)***

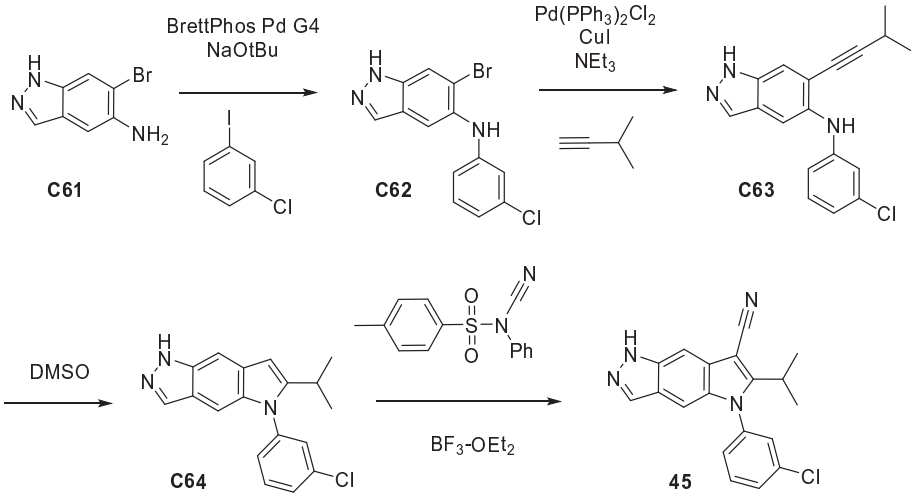
El compuesto **C60** se preparó a partir de **C2** en dos etapas mediante el uso del método descrito para la preparación de **S1**. Rendimiento: 470 mg, 64 %. LCMS *m/z* 290,22 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 7,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 6,47 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 2,96 (m, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 2. Síntesis de 6-isopropil-5-(m-tolil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carbonitrilo ***(44)***

El compuesto **44** se preparó a partir del compuesto **C60** mediante el uso del método descrito para el compuesto **10**. Rendimiento: 34,3 mg, 27 %. LCMS *m/z* 315,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 2,98 (m, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,40 (dd, *J* = 7,0, 3,1 Hz, 6H).

Compuesto 45:

5-(3-clorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carbonitrilo ***(45)***



Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-N-(3-clorofenil)-1H-indazol-5-amina ***(C62)***

El compuesto **C62** se preparó a partir de **C61** y 1-cloro-3-yodo-benceno mediante el uso del método descrito para la preparación de **C3** en la preparación de **S1**. Rendimiento: 89 mg, 12 %. LCMS *m/z* 322,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,16 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,93 (t, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 1H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 6,66 - 6,57 (m, 2H).

Etapas 2 y 3. Síntesis de 5-(3-clorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol ***(C64)***

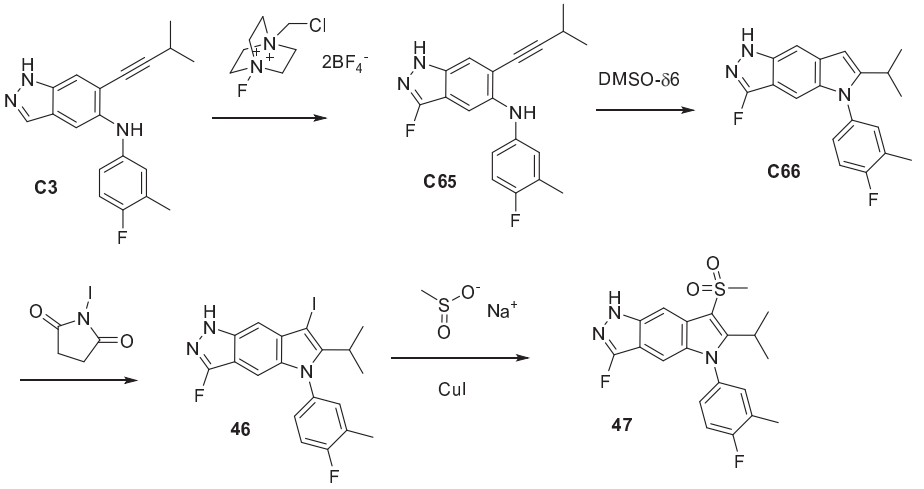
El compuesto **C64** se preparó mediante el uso del método usado para el compuesto **S1** en la preparación de **S1**. Rendimiento: 33 mg, 41 %. LCMS *m/z* 310,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ 9,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,44 (td, *J* = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 7,34 (dt, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,50 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,12 - 2,88 (m, 1H), 1,29 - 1,20 (m, 6H).

*Etapa 4. Síntesis de 5-(3-clorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carbonitrilo (**45**)*

El compuesto **45** se preparó mediante el uso del compuesto **C64** mediante el uso del método descrito para el compuesto **10**. Rendimiento: 12,0 mg, 23 %. LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 335,2. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (s, 1H), 8,10 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 2,96 (m, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Compuesto 46 y Compuesto 47:

*3-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**46**) y 3-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-7-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**47**)*



*Etapa 1. Síntesis de 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indazol-5-amina (**C65**)*

A una solución de **C3** (606 mg, 1,9 mmol) en MeCN (50 ml) se le añadió ácido acético (123 µl, 2,2 mmol) y ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (793 mg, 2,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se diluyó con diclorometano (150 ml) y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 228,5 mg, 36 %. LCMS *m/z* 326,1 $[M+H]^+$ RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,40 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,41 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,64 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,10 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

*Etapa 2. Síntesis de 3-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C66**)*

El compuesto **C66** se preparó como se describió para **C3** en la preparación de **S1**. Rendimiento: 187 mg, 85 %. LCMS *m/z* 326,2 [M+H]+ RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 8,04 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,26 (m, 4H), 6,51 (dd, *J* = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 2,80 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,17 (dd, *J* = 6,7, 4,9 Hz, 6H).

*Etapa 3. Síntesis de 3-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**46**)*

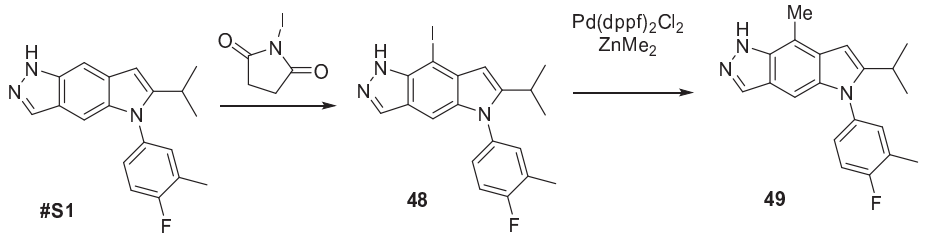
El compuesto **46** se preparó a partir del compuesto **C66** mediante el uso del método descrito para el compuesto **1**. Rendimiento: 61,5 mg, 25 %. LCMS *m/z* 452,1 $[M+H]^+$ RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,00 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 1,6, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 2,94 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,33 (dd, *J* = 7,2, 2,6 Hz, 6H).

*Etapa 4. Síntesis de 3-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-7-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**47**)*

El compuesto **47** se preparó a partir del compuesto **46** mediante el uso del método descrito para el compuesto **11**. Rendimiento: 10,3 mg, 24 %. LCMS *m/z* 404,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 10,11 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 4,6, 2,7 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,83 - 3,63 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,36 (dd, *J* = 7,2, 1,1 Hz, 6H).

Compuesto 48 y Compuesto 49:

*5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-8-yodo-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**48**) y 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-8-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**49**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-8-yodo-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**48**)*

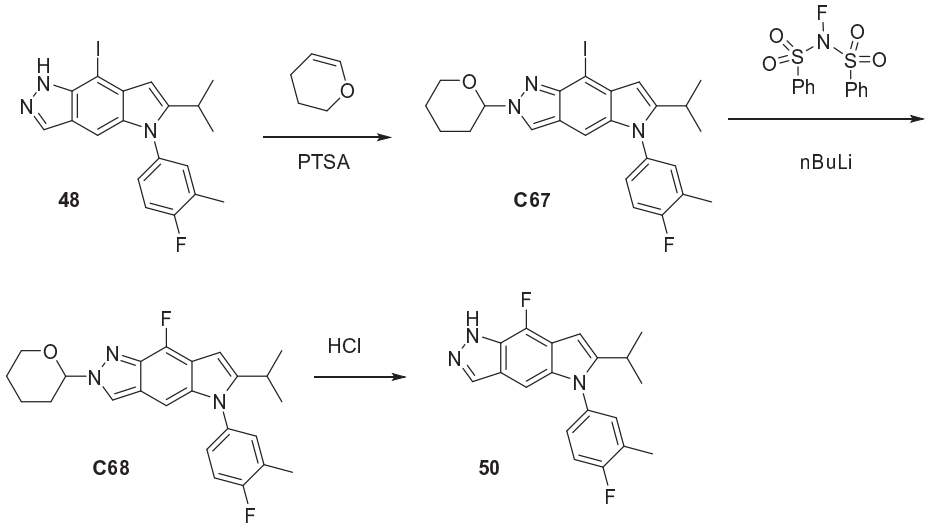
Se añadió en porciones 1-yodopirrolidina-2,5-diona (880 mg, 3,9 mmol) a una solución de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **S1** (1,3 g, 4,0 mmol) en diclorometano (35 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con tiosulfato de sodio 1 M y después se añadieron agua y diclorometano. La fase orgánica se aisló mediante el uso de un separador de fases y después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 921 mg, 53 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,73 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 2,92 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-8-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**49**)*

[00141] El compuesto **49** se preparó mediante el uso del método descrito para **C10** en la preparación de **S5**. Rendimiento: 29 mg, 50 %. LCMS *m/z* 322,5 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,65 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 10,8, 7,1 Hz, 2H), 7,29 (dt, *J* = 8,1, 3,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 2,92 (m, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Compuesto 50:

*8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**50**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-8-yodo-6-isopropil-2-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-f]indazol (**C67**)*

Se añadieron 3,4-dihidro-2*H*-pirano (178 µl, 2,0 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (Piridina) (16 µl, 0,07 mmol) a una solución de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-8-yodo-6-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol **48** (278 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, y después se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. La fase orgánica se aisló en un separador de fases y la mezcla se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptanos) proporcionó el producto como un único isómero. Rendimiento: 243 mg, 73 %. LCMS *m/z* 518,3 $[M+H]+$ RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 7,52 - 7,19 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 1H), 3,74 (td, *J* = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 2,86 (h, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,23 - 1,90 (m, 3H), 1,85 - 1,66 (m, 1H), 1,61 (tt, *J* = 9,1, 3,9 Hz, 2H), 1,22 - 1,12 (m, 7H).

*Etapa 2. Síntesis de 8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-2-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-f]indazol (**C68**)*

A una solución del compuesto **C67** 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-8-yodo-6-isopropil-2-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-f]indazol (710 mg, 1,4 mmol) en THF (14 ml) y enfriado

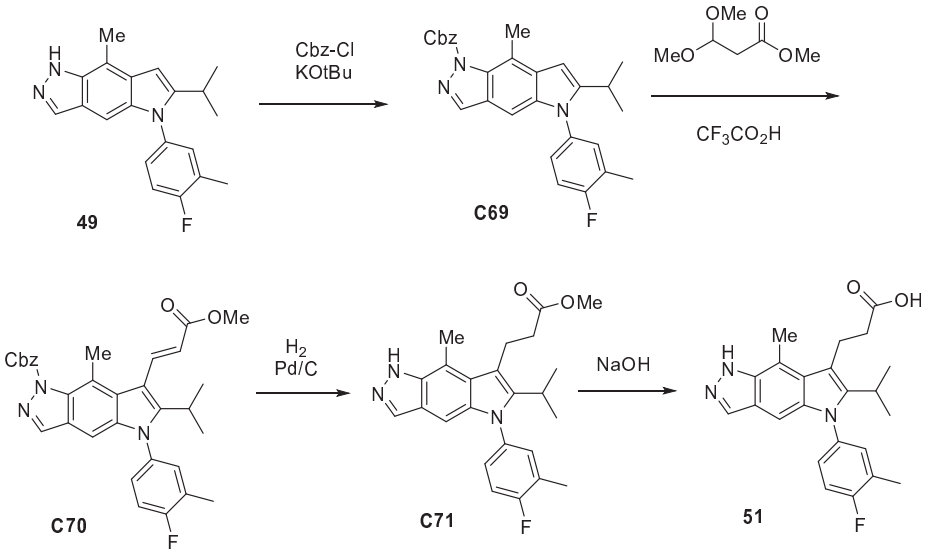
hasta -78 ºC se le añadió una solución de *n*-butil litio (~548,8 µl de 2,5 M, 1,4 mmol). Después de 5 min, se añadió una solución de *N*-(bencenosulfonilo)-*N*-fluoro-bencenosulfonamida (aproximadamente 433 mg, 1,4 mmol) en THF (9 ml). Después de 5 min, se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y diclorometano y las fases se separaron en un separador de fases. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptanos) proporcionó el producto que se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 157 mg, 28 %. LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 410,3.

Etapa 3. Síntesis de 8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol ***(50)***

A una solución del compuesto **C68** 8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-2-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-f]indazol (17 mg, 0,04 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió HCl (200 µl de 1 M, 0,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. Las fases se separaron en un separador de fases y la capa orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 4 mg, 28 %. LCMS *m/z* 326,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,00 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,17 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,96 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Compuesto 51:

Ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-8-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(51)***



Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-8-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato ***(C69)***

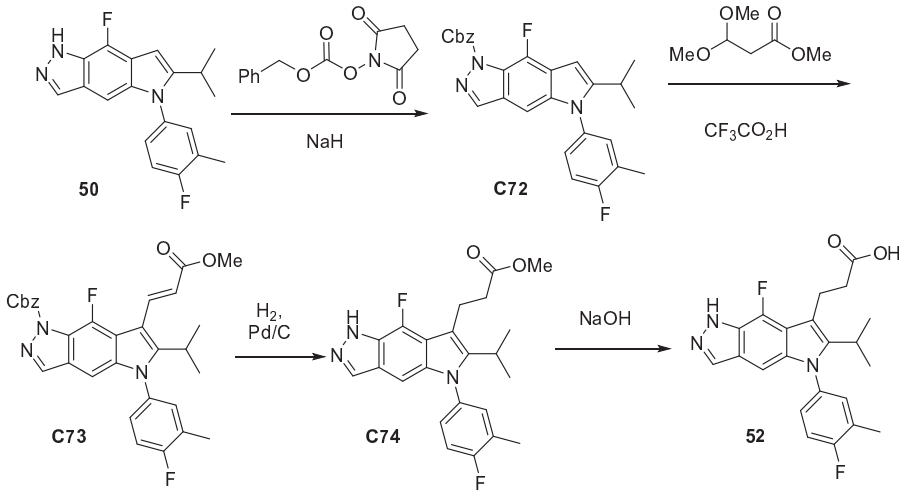
El compuesto **C69** se preparó a partir del compuesto **49** como se describió para el compuesto **S2** en Preparación de **S2**. Rendimiento: 200 mg, 78 %. LCMS *m/z* 456,3 $[M+H]^+$.

*Etapas 2-4. Síntesis de ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-8-metil-*1*H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**51**)*

El compuesto **51** se preparó en tres etapas a partir del compuesto **C69** de acuerdo con el método de preparación del compuesto **32**. En este caso, se usó hidróxido de sodio en lugar de hidróxido de litio en la etapa de hidrólisis final. Rendimiento: 77,7 mg, 79 %. LCMS *m/z* 394,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,61 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 2H), 7,22 (dt, *J* = 7,9, 3,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,30 - 3,12 (m, 2H), 3,05 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Compuesto 52:

*Ácido 3-[8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-*1H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**52**)*



*Etapa 1. Síntesis de 8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C72**)*

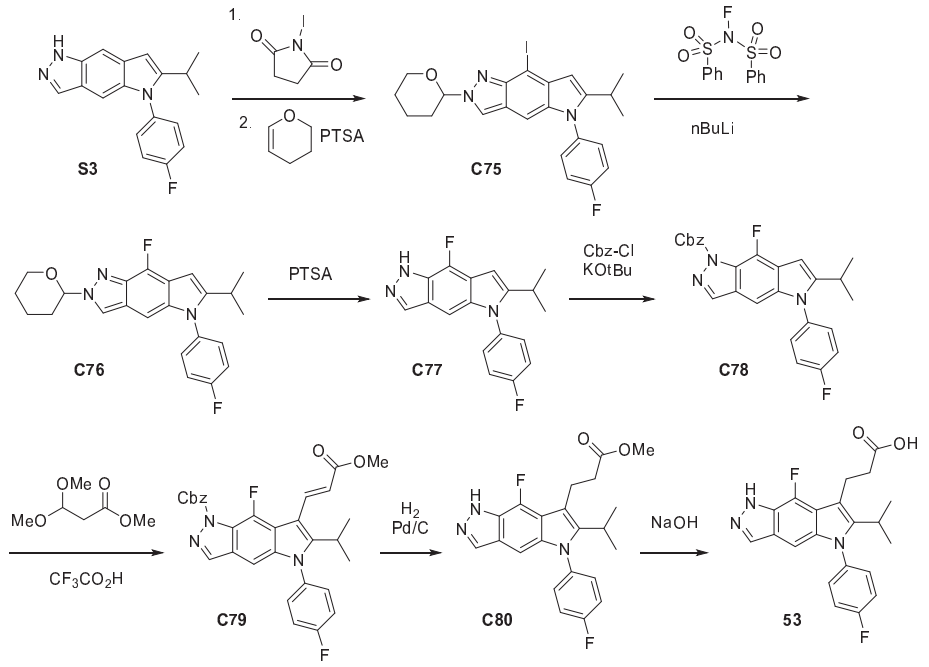
Se añadió hidruro de sodio (21 mg, 0,5 mmol) a una solución de 8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **50** (167 mg, 0,3 mmol) en THF (1,4 ml) y se agitó durante 30 min. Se añadió (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de bencilo (250 mg, 1,0 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 2 h. La reacción se concentró al vacío, después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptanos) para proporcionar el producto. Rendimiento: *125 mg, 82 %.* LCMS *m/z* 460,3 $[M+H]^+$.

*Etapas 2-4. Síntesis de Ácido 3-[8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-*1*H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**52**)*

El compuesto **52** se preparó a partir de **C72** en tres etapas de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto **32**. En este caso, se usó hidróxido de sodio en lugar de hidróxido de litio en la etapa de hidrólisis final. Rendimiento: 73,5 mg, 72 %. LCMS *m/z* 398,0 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,97 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,78 - 2,61 (m, 2H), 2,36 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,31 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 6H).

Compuesto 53:

*Ácido 3-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**53**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-8-yodo-6-isopropil-2-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-f]indazol (**C75**)*

El compuesto **C75** se preparó a partir de **S3** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **48**. Rendimiento: 1,6 g, 76 %. LCMS *m/z* 504,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,4, 4,9 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,85 - 5,69 (m, 1H), 4,11 - 3,89 (m, 1H), 3,89 - 3,61 (m, 1H), 2,86 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,22 - 1,88 (m, 3H), 1,81 - 1,50 (m, 3H), 1,19 (dd, *J* = 7,0, 3,5 Hz, 7H).

*Etapas 2-3. Síntesis de 8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C77**)*

El compuesto **C77** se preparó en dos etapas a partir de **C75** mediante el uso de los métodos descritos para el compuesto **50**.Rendimiento: 349 mg, 68 %. LCMS *m/z* 311,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C78**)*

El compuesto **C78** se preparó a partir del compuesto **C77** mediante el uso del método descrito en Preparación de **S2**. Rendimiento: 380 mg, 98 %. LCMS *m/z* 446,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,42 (s, 1H), 7,66 - 7,35 (m, 9H), 7,21 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,93 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

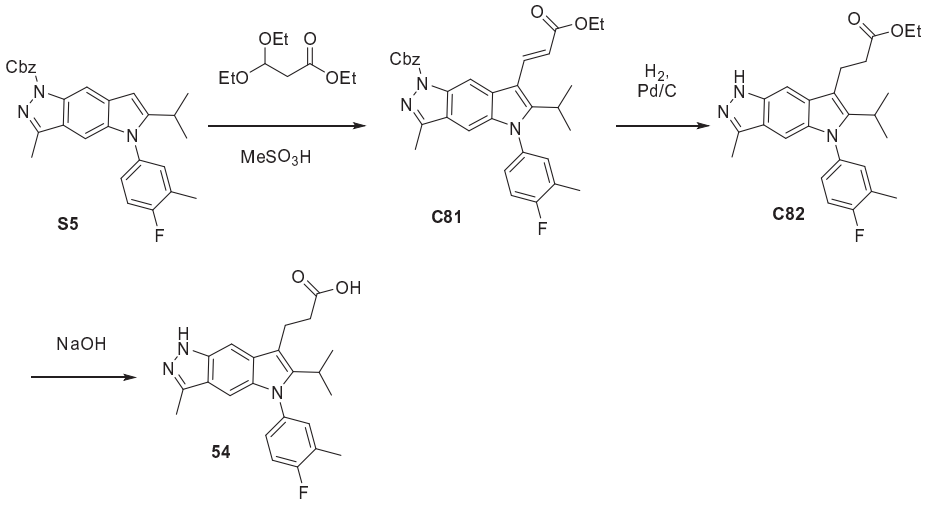
*Etapas 5-7. Ácido 3-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**53**)*

El compuesto **53** se preparó en tres etapas a partir del compuesto **C78** mediante el uso del método descrito para el compuesto **32**. En este caso, se usó hidróxido de sodio en lugar de

hidróxido de litio en la etapa final. Rendimiento: 118,3 mg, 76 %. LCMS *m/z* 384,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 13,07 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,32 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 3H), 3,00 (h, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H).

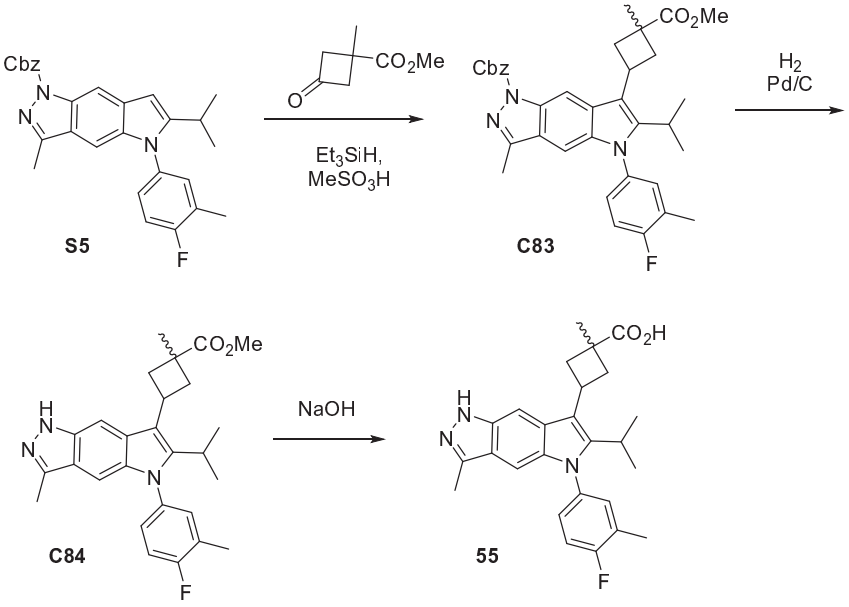
Compuesto 54:

*Ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-*1H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**54**)*



El compuesto **54** se preparó en tres etapas a partir de **S5** mediante el uso del método descrito para el compuesto **32**. En este caso, se usó ácido metanosulfónico en lugar de ácido trifluoroacético en la etapa 1 (como se describió para la síntesis de **C35** en la preparación del compuesto **31**). Rendimiento: 19,8 mg, 85 %. LCMS *m/z* 394,4 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,18 (d, *J* = 27,5 Hz, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 3H), 7,26 (dt, *J* = 8,3, 3,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,11 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,98 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H). ***Compuesto 55:***

*Ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-*1*H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-1-metil-ciclobutanocarboxílico (**55**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-7-(3-metoxicarbonil-3-metil-ciclobutil)-3-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C83**)*

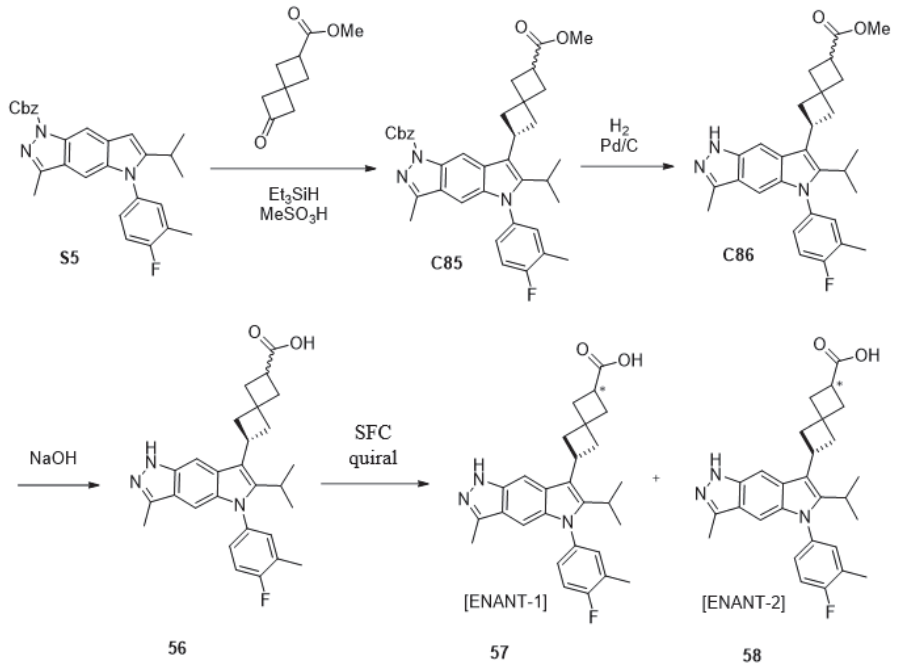
El compuesto **C83** se preparó a partir de **S5** mediante el uso del mismo método usado para la preparación de **C37** como se describió en la preparación del compuesto **33**. El producto se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 271 mg, 96 %. LCMS *m/z* 582,3 $[M+H]^+$.

*Etapas 2 y 3. Ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-1-metil-ciclobutanocarboxílico (**55**)*

El Compuesto **55** se preparó en dos etapas a partir de **C83** mediante el uso del mismo método usado para el compuesto **32**. En este caso, la eliminación del grupo protector Cbz es la única transformación que se produce en la etapa de hidrogenación. Se usó hidróxido de sodio en lugar de hidróxido de litio para la etapa de hidrólisis final. El producto se obtuvo como una mezcla 5:1 de isómeros cis/trans. LCMS *m/z* 434,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,16 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,17 - 3,79 (m, 1H), 2,91 (m, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,70 (d, *J* = 9,8 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 1. 58 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,23 (dd, *J* = 7,1, 4,2 Hz, 6H).

Compuesto 56, Compuesto 57 y Compuesto 58:

*Ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**56**), Ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-1] (**57**), Ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-2] (**58**)*



*Etapa 1. Síntesis de ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**56**)*

El Compuesto **56** se preparó en tres etapas a partir de **S5** mediante el uso del método descrito para la síntesis del compuesto **34**. En este caso, el grupo protector Cbz se eliminó mediante una etapa de hidrogenación adicional después de la etapa de acoplamiento reductor. En la etapa final, la hidrólisis del éster se realizó mediante el uso de hidróxido de sodio en lugar de hidróxido de litio. El producto se obtuvo como una mezcla racémica. Rendimiento: 520,6 mg. LCMS *m/z* 460,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,07 (d, *J* = 19,7 Hz, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,84 (q, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,03 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,91 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,75 (dt, *J* = 21,5, 10,3 Hz, 2H), 2,42 - 2,19 (m, 10H), 1,29 - 1,16 (m, 6H).

*Etapa 2. Preparación de ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-1] (**57**) y ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-2] (**58**)*

La mezcla racémica **56** (500 mg, 1,1 mmol) se separó en los enantiómeros constituyentes mediante separación por SFC quiral. Columna: Phenomenex Cellulose-2, 20 x 250 mm Fase móvil: 40 % de MeOH (amoniaco 5 mM), 60 % de CO_2. Flujo: 75 ml/min.

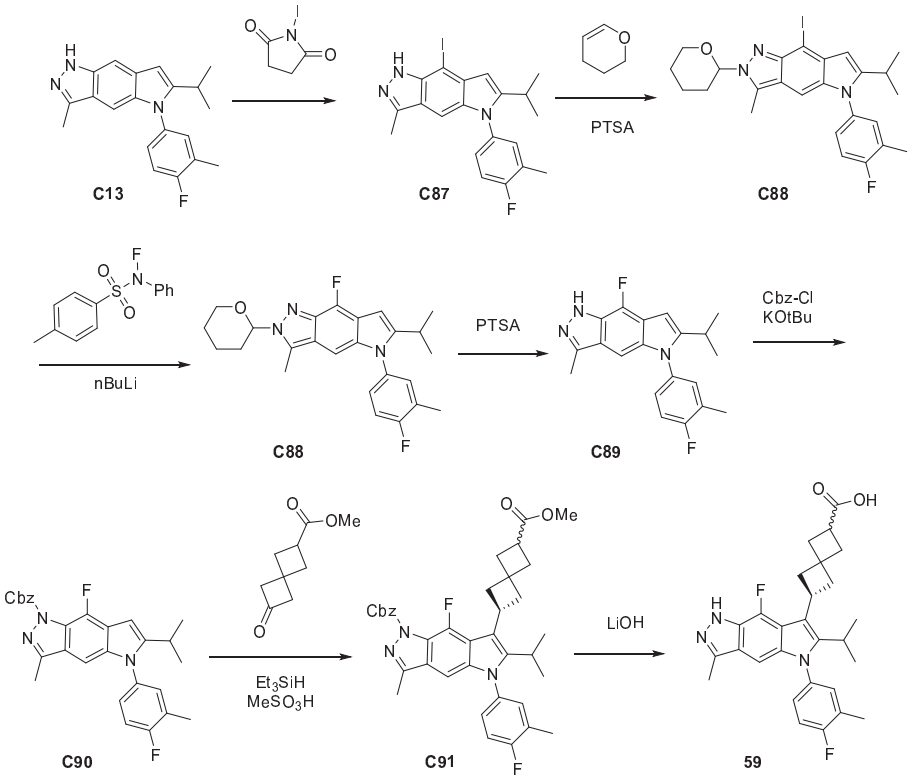
El compuesto (**57**) fue el primer enantiómero de elución [ENANT-1]: ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico. Rendimiento: 178,8 mg, 68 %. LCMS *m/z* 460,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,11 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36 (q, *J* = 7,2, 5,3 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,88 (s,

1H), 3,85 (m, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,03 (m, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,92 (m, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,75 (dt, *J* = 21,9, 10,8 Hz, 2H), 2,35 (d, *J* = 23,9 Hz, 9H), 1,23 (dt, *J* = 6,6, 3,0 Hz, 6H).

El compuesto (**58**) fue el segundo enantiómero de elución [ENANT-2]: ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico Rendimiento: 198 mg, 76 %. LCMS *m/z* 460,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,11 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36 (q, *J* = 7,2, 5,3 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,85 (m, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,03 (m, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,92 (m, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,75 (dt, *J* = 21,9, 10,8 Hz, 2H), 2,35 (d, *J* = 23,9 Hz, 9H), 1,23 (dt, *J* = 6,6, 3,0 Hz, 6H).

Compuesto 59:

*Ácido 6-[8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**59**)*



El Compuesto **59** se preparó en 7 etapas a partir del compuesto **C13**. El intermediario **C90** se preparó mediante el uso de los métodos descritos para el compuesto **53**. El Compuesto **C90** después se convirtió en el compuesto **59** en dos etapas como se describió para el compuesto **34**. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18; Gradiente: Acetonitrilo en agua con TFA al 0,1 %) proporcionó el compuesto **59** como una mezcla racémica. Rendimiento: 5,8 mg, 26 %. LCMS *m/z* 478,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,26 (q, *J* = 8,0, 7,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 1H), 3,16 - 2,92 (m, 2H), 2,66 (dt, *J* = 30,5, 10,9 Hz, 2H), 2,57 - 2,43 (m, 6H), 2,36 (s, 6H), 1,31 (dt, *J* = 7,2, 2,6 Hz, 6H).

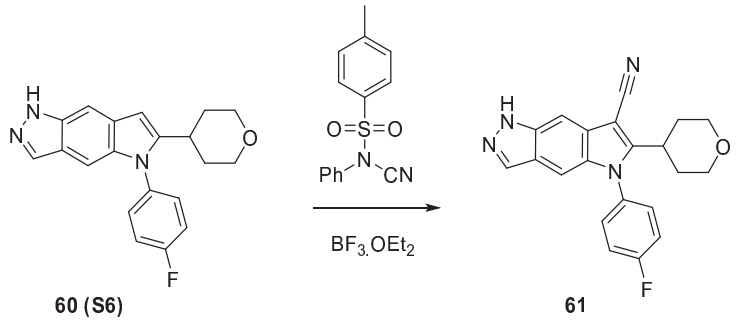
Compuesto 60:

*5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**60**)*

*Ver preparación para **S6***

Compuesto 61:

*5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carbonitrilo (**61**)*

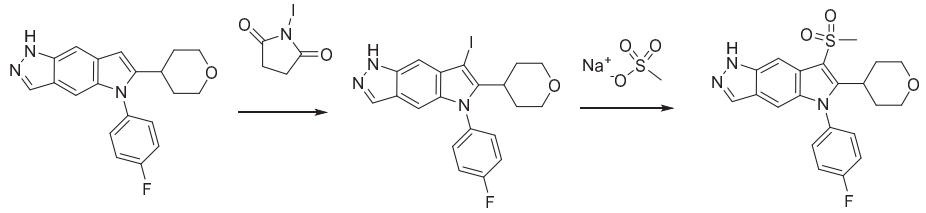


60 (S6) **61**

El Compuesto **61** se preparó a partir del compuesto **60** (también "S6") mediante el uso del método descrito para el compuesto **10**. Rendimiento: 5,7 mg, 3 %. LCMS *m/z* 361,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,93 (s, 1H), 8,10 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,62 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,5, 4,0 Hz, 2H), 3,23 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,11 (qd, *J* = 12,5, 4,3 Hz, 2H), 1,82 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H).

Compuesto 62:

*5-(4-fluorofenil)-7-metilsulfonil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**62**)*



60 (S6) **C92** **62**

*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-3,7-diyodo-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C92**)*

El Compuesto **C92** se preparó a partir de **S6** mediante el uso del método descrito para el compuesto **1**. El producto deseado se obtuvo como una mezcla inseparable con el material de partida (relación 2:1 de **C92** con respecto a **S6**). La mezcla se llevó a la siguiente etapa sin intentos adicionales de purificación.

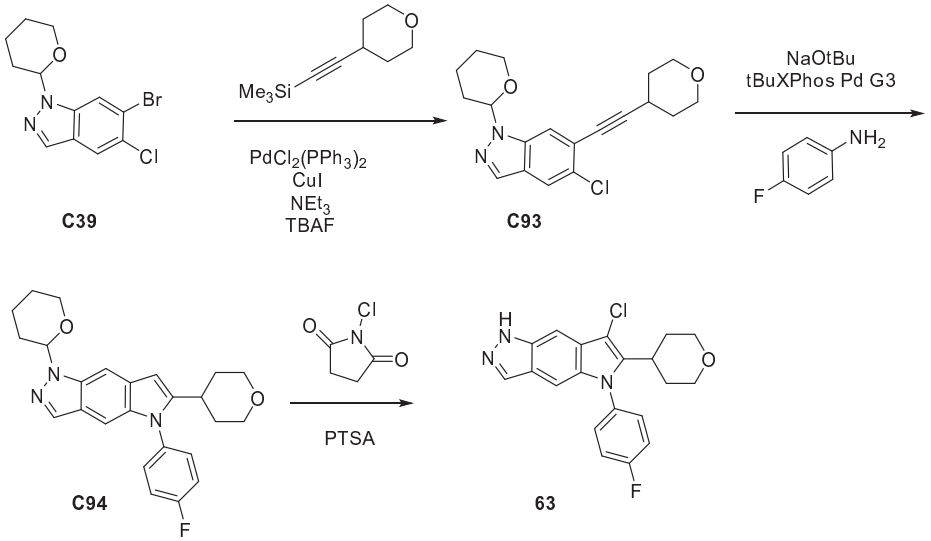
*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-7-metilsulfonil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**62**)*

El compuesto **62** se preparó a partir de **C92** mediante el uso del método descrito para el compuesto **11**. La purificación en una columna de Si-amina (Gradiente: metanol al 0-10 % en diclorometano) proporcionó el producto. Rendimiento: 14,7 mg, 18 %. LCMS *m/z* 414,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,01 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,55 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,83

(dd, *J* = 11,3, 3,9 Hz, 2H), 3,77 - 3,64 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,69 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H).

Compuesto 63:

*7-cloro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-*1*H-pirrolo[2,3-f]indazol (**63**)*



*Etapas 1 y 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-1-tetrahidropiran-2-il-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f] (**C94**)*

El compuesto **C94** se preparó en dos etapas a partir de **C39** mediante el uso del método descrito en la preparación de **S11** para la síntesis de **C21** a partir de **C19**. En este caso, se usa 4-fluoroanilina como el reactivo en la etapa de aminación. Rendimiento: 8,74 g LCMS *m/z* 420,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 7,90 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,12 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,42 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 4,01 - 3,80 (m, 3H), 3,77 - 3,64 (m, 1H), 3,40 - 3,22 (m, 2H), 2,83 - 2,65 (m, 1H), 2,64 - 2,45 (m, 1H), 2,18 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,54 (m, 7H).

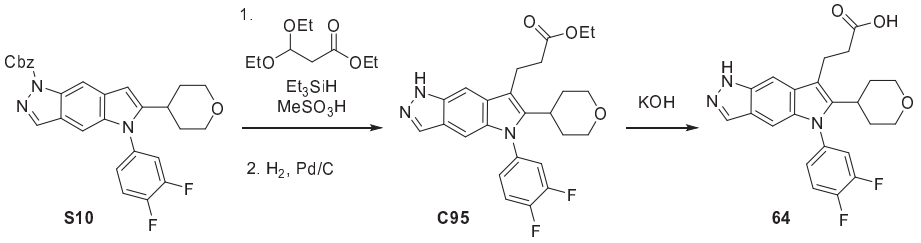
*Etapa 3. Síntesis de 7-cloro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-*1*H-pirrolo[2,3-f]indazol (**63**)*

A una solución de 5-(4-fluorofenil)-1-tetrahidropiran-2-il-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol **C94** (61 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió *N*-clorosuccinimida (22 mg, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla se trató con ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (50 mg, 0,3 mmol), metanol (1 ml) y agua (0,1 ml) a 50 ºC durante 1 h. La mezcla se evaporó y el residuo se repartió en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso. Tras la extracción con diclorometano adicional, se evaporó la fase orgánica y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-60 % en heptanos). El producto se suspendió en MTBE y se filtró para proporcionar el producto como un sólido blanco. 16,5 mg. LCMS *m/z* 370,1 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 9,95 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (ddd, *J* = 9,4,

6,6, 4,5 Hz, 4H), 7,20 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11,6, 4,4 Hz, 2H), 3,49 - 3,21 (m, 2H), 3,02 - 2,77 (m, 1H), 2,47 (qd, *J* = 12,6, 4,5 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H).

Compuesto 64:

*Ácido 3-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**64**)*



*Etapas 1 y 2. Síntesis de 3-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de etilo (**C95**)*

A una solución de **S10** en $CHCl_3$ (1,2 ml) y tolueno (1,2 ml) se le añadió 3,3-dietoxipropanoato de etilo (470 mg, 2,5 mmol), trietilsilano (395 µl, 2,5 mmol) y ácido metanosulfónico (160 µl, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 2 días. La mezcla se repartió entre diclorometano y una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se recolectó, se filtró a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El producto obtenido fue una mezcla de 5-(3,4-difluorofenil)-7-(3-etoxi-3-oxo-propil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo. LCMS *m/z* 588,2 $[M+H]^+$ y el producto insaturado y 5-(3,4-difluorofenil)-7-[(*E*)-3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo. LCMS *m/z* 586,3 $[M+H]^+$. La mezcla avanzó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

La mezcla de productos de la etapa 1 (480 mg) se disolvió en etanol (10 ml) y la solución se purgó con nitrógeno. Se añadió catalizador de Pd al 10 % sobre carbono (45 mg, 0,04 mmol) y la solución se agitó durante 28 h a presión de gas hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (Gradiente de EtOAc al 0-50 % en diclorometano) en gel de sílice proporcionó el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 300 mg, 81 %. LCMS *m/z* 454,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de ácido 3-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**64**)*

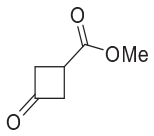
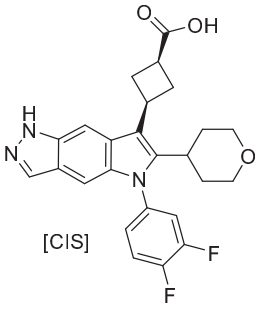
Se añadió hidróxido de potasio a una solución de 3-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]indazol-7-il]propanoato de etilo (300 mg) en agua (500 µl) y etanol (4,5 ml). Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 21 h. Se añadieron agua y HCl 1 M. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$: IPA (3:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa (Columna: C18; EtOAc al 0-5 % en diclorometano) proporcionó el producto. Rendimiento: 170 mg, 47 %. LCMS *m/z* 426,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,10 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (q, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (s, 1H),

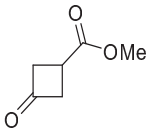
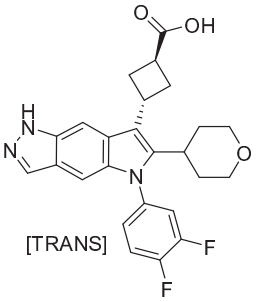
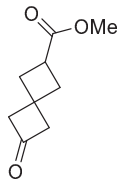
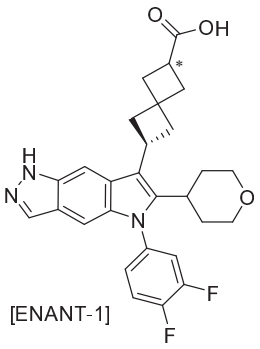
3,97 (dd, *J* = 11,6, 4,2 Hz, 3H), 3,37 (t, *J* = 11,6 Hz, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,03 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,75 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H).

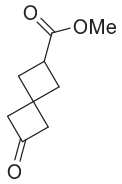
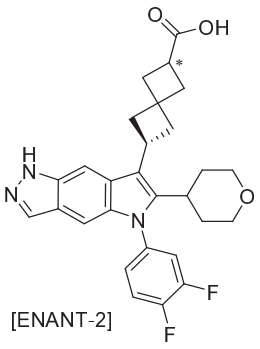
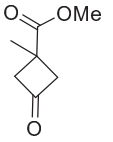
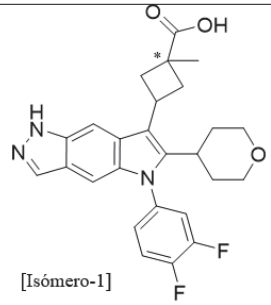
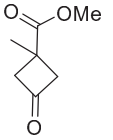
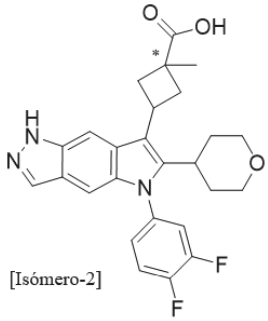
Compuestos 65-74:

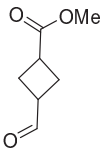
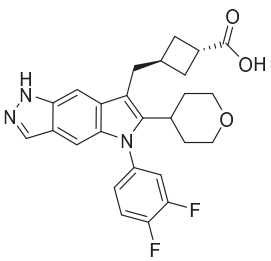
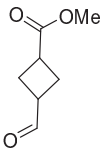
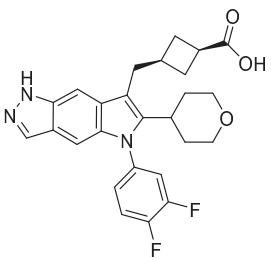
Los compuestos **65** a **74** (ver la Tabla 3) se prepararon en dos etapas a partir del intermediario **S10** mediante el uso del método descrito para el compuesto **33** con el reactivo de aldehído o cetona apropiado. Se usó la SFC quiral para separar las mezclas de isómeros o estereoisómeros.

Tabla 3. Método de preparación, estructura y datos fisicoquímicos de los Compuestos 65-74

Compuesto	***Aldehído o cetona***	***Producto***	***Método***	***RMN ^{1}H***; LCMS m/z **[M+H]$^+$**; **Anotación de Estructura**
65		 [CIS]	Compuesto 33[1]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,28 - 3,12 (m, 3H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,50 (solapamiento, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 2H).; 452,5; isómero cis.

66		 [TRANS]	Compuesto 33[1]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 3,37 - 3,27 (m, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 2H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,50 (solapamiento, 1H,), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H).; 452,6; isómero trans.
67		 [ENANT-1]	Compuesto 33[2]	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (q, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,07 - 3,91 (m, 3H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 3,01 - 2,79 (m, 3H), 2,64 - 2,35 (m, 6H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,70 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H). 492,5; Enantiómero único.

68		 [ENANT-2]	Compuesto 33[2]	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (q, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,07 - 3,91 (m, 3H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 3,01 - 2,79 (m, 3H), 2,64 - 2,35 (m, 6H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,70 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H).; 492,5; Enantiómero único.
69		 [Isómero-1]	Compuesto 33[3,4]	Sin RMN ^{1}H; 466,6; Isómero simple
70		 [Isómero-2]	Compuesto 33[3,4]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,61 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,09 (m, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 11,3, 4,1 Hz, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 2,84 - 2,65 (m, 5H), 1,89 (qd, *J* = 12,7, 4,5 Hz, 2H), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 1,61 (s, 3H).; 466,5; Isómero simple.

71			Compuesto 33[5,6]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (m), 7,56 (s, 1H), 7,34 (m), 7,03 (s, 1H), 3,86 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,33 - 3,12 (m, 3H), 3,02 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H).; 466,3; Isómero trans.
72			Compuesto 33[5,6]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 2H), 7,53 (m), 7,36 - 7,25 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 11,4, 3,9 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,02 - 2,81 (m, 4H), 2,57 (m, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,83 (q, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,67 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H).; 466,3; Isómero cis.

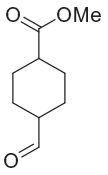
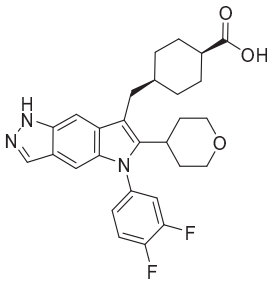
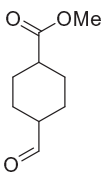
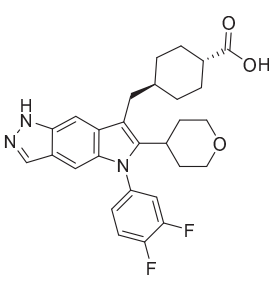
73			Compuesto 33[5,7]	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,95 (s, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,41 (ddd, *J* = 10,5, 7,2, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 2,84 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,12 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,05 - 1,87 (m, 3H), 1,70 (d, *J* = 13,2 Hz, 4H), 1,55 (t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,44 (q, *J* = 11,3, 10,0 Hz, 2H).; 494,6; Isómero cis.
74			Compuesto 33[5,7]	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,96 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,42 (ddd, *J* = 11,0, 7,2, 2,5 Hz, 1H), 7,24 (ddt, *J* = 8,3, 4,1, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,7, 5,1 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,06 (tt, *J* = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 2,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (tt, *J* = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 2,00 (d, *J* = 12,9 Hz, 3H), 1,92 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,46 - 1,14 (m, 5H).; 494,6; Isómero trans.

Tabla 3 Notas al pie:

1. La mezcla de isómeros cis/trans se separó por purificación mediante SFC quiral. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 30 % de MeOH (que contiene amoniaco 5 mM) 70 % de CO_2 Flujo: 75 ml/min.

2. La mezcla racémica se separó en sus enantiómeros componentes **67** y **68** mediante SFC quiral. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase

móvil: 30 % de MeOH (amoniaco 5 mM) 70 % de CO_2 Flujo: 80 ml/min. El compuesto **67** fue el primer enantiómero en elución. El compuesto **68** fue el segundo enantiómero eluyente.

3. NaOH usado como base en la etapa 2.

4. Los compuestos **69** y **70** se separaron de la mezcla mediante SFC quiral. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 40 % de MeOH (que contiene amoniaco 5 mM) 60 % de CO_2 Flujo: 75 ml/min. El compuesto **69** fue el primer pico de elución y el compuesto **70** fue el segundo pico de elución.

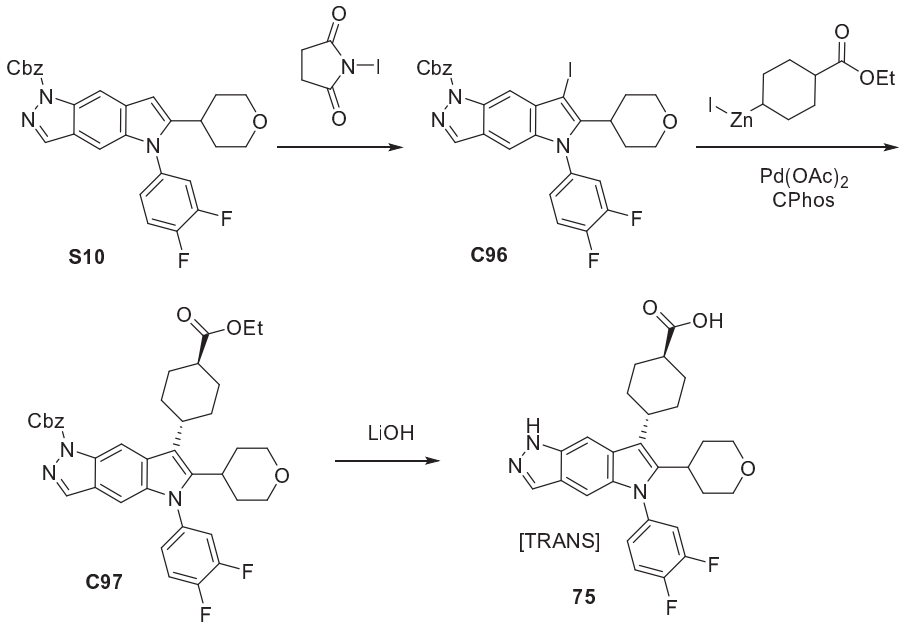
5. El KOH se usó como la base en la etapa 2.

6. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 40 % de EtOH (amoniaco 5 mM) 60 % de CO_2 Flujo: 75 ml/min. El compuesto **72** fue el primer pico de elución y el compuesto **71** fue el segundo pico de elución.

7. Los compuestos **73** y **74** se separaron de la mezcla mediante SFC quiral. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 30 % de MeOH (amoniaco 5 mM) 70 % de CO_2 Flujo: 75 ml/min. El compuesto **73** fue el primer pico de elución y el compuesto **74** fue el segundo pico de elución.

Compuesto 75:

*Ácido (1r,4r)-4-(5-(3,4-difluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-ilo)ciclohexano-1-carboxílico (**75**)*



*Etapa 1. Preparación de 5-(3,4-difluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C96**)*

A una solución del compuesto **S10** (1,0 g, 2,1 mmol) en diclorometano (10,3 ml) se le añadió 1-yodopirrolidina-2,5-diona (490 mg, 2,1 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en diclorometano) para proporcionar el producto. Rendimiento: 1,2 g, 97 %. LCMS *m/z* 614,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H

(400 MHz, cloroformo-d) δ 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 7,21 (ddd, *J* = 9,9, 6,9, 2,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,04 (dd, *J* = 11,5, 4,4 Hz, 2H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 3,02 (tt, *J* = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,43 (qdd, *J* = 12,5, 7,5, 4,5 Hz, 2H), 1,64 - 1,57 (m, 2H).

Preparación del reactivo de organo zinc:

Se colocó Zn (214 mg, 3,3 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se añadió THF (2,1 ml) seguido de 1,2-dibromoetano (2 µl, 0,02 mmol). La mezcla se calentó con una pistola de calor y después se añadió 4-yodociclohexanocarboxilato de etilo (300 mg, 1,1 mmol) (mezcla cis/trans). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. La cromatografía en capa fina indicó el consumo del yoduro para dar (4-etoxicarbonilciclohexil)-yodo-zinc.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(3,4-difluorofenil)-7-(4-etoxicarbonilciclohexil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C97**)*

5-(3,4-difluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (108 mg, 0,17 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3,7 mg, 0,02 mmol) y ligando CPhos (11 mg, 0,03 mmol) se colocaron en un vial en atmósfera de nitrógeno. Se añadió THF (400 µl) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota (4-etoxicarbonilciclohexil)-yodo-zinc (650 µl de 0,4 M, 0,26 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió una punta de espátula adicional de $Pd(OAc)_2$ y la mezcla se dejó agitar durante 30 min. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18; Gradiente: MeCN en agua con TFA al 0,1 %) proporcionó el producto. Rendimiento: 29 mg, 27 %. LCMS *m/z* 642,4 $[M+H]^+$.

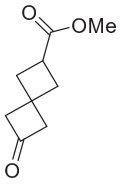
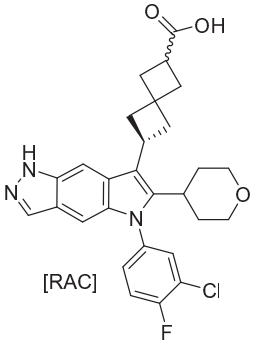
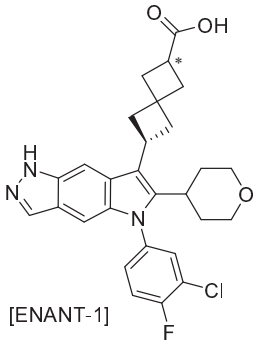
*Etapa 3. Ácido 4-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]ciclohexanocarboxílico (**75**)*

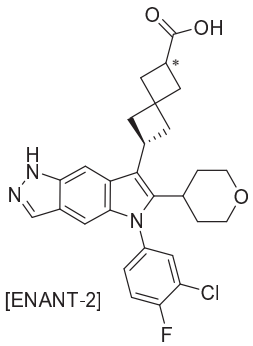
El compuesto **75** se preparó a partir de **C97** mediante el uso del método descrito en la etapa 3 para la preparación del compuesto **16** para proporcionar el producto como un regioisómero exclusivamente. Se asumió que el producto fue el isómero trans basado en los estudios de la literatura que usan este reactivo. *Ver Org.Lett. 2014, 16, 924.* Rendimiento: 3,6 mg, 16 %. LCMS *m/z* 480,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D_6) δ 12,54 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 10,6 Hz, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,21 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,10 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 2,05 – 1,48 (m, 6H).

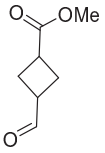
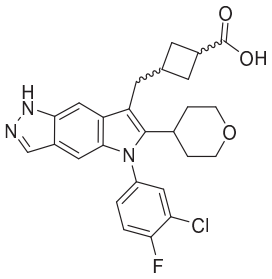
Compuestos 76-85:

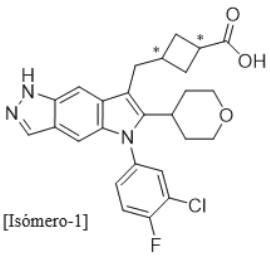
Los compuestos **76-85** (ver la Tabla 4) se prepararon en dos etapas a partir del intermediario **S11** y la cetona, aldehído o enol éter apropiado, mediante el uso del método descrito para el compuesto **33**. Las modificaciones de este método se indican en la tabla y en las notas al pie adjuntas. Se usó la SFC quiral para separar las mezclas de isómeros o estereoisómeros. En algunas preparaciones, se usa una base alternativa tal como KOH o NaOH en la etapa 2.

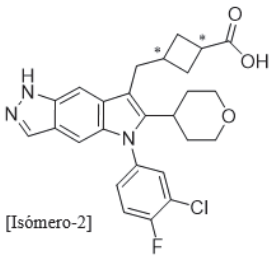
Tabla 4. Método de preparación, estructura y datos fisicoquímicos de los compuestos 76-85

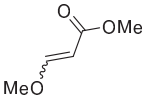
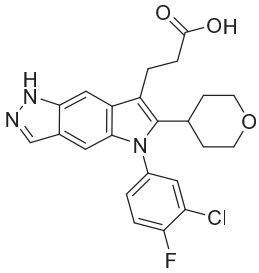
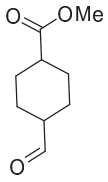
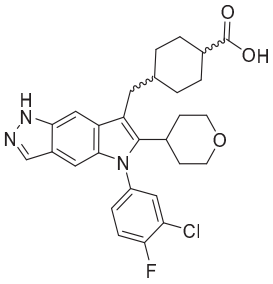
Compuesto	*Aldehído, cetona o enol éter*	*Producto*	*Método*	**RMN ^{1}H;** *LCMS m/z* ***[M+H]$^+$;*** **Anotación de Estructura**
76		 [RAC]	Compuesto 33	Sin RMN; 508,5; Mezcla racémica
77		 [ENANT-1]	SFC quiral del compuesto 76[1]	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,04 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,23 (ddt, *J* = 8,8, 4,6, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,5, 4,1 Hz, 2H), 3,97 (q, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 2,99 - 2,80 (m, 3H), 2,75 - 2,42 (m, 6H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 2H); 508,5; Enantiómero único.

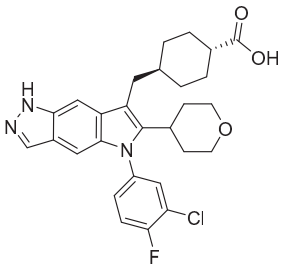
Compuesto	*Aldehído, cetona o enol éter*	*Producto*	*Método*	**RMN ^{1}H;** *LCMS m/z* ***[M+H]$^+$;*** **Anotación de Estructura**
78		 [ENANT-2]	SFC quiral del compuesto 76[1]	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,04 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,23 (ddt, *J* = 8,8, 4,6, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,5, 4,1 Hz, 2H), 3,97 (q, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 2,99 - 2,80 (m, 3H), 2,75 - 2,42 (m, 6H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 2H).; 508,5. Enantiómero único.

Compuesto	*Aldehído, cetona o enol éter*	*Producto*	*Método*	**RMN ^{1}H;** *LCMS m/z* ***[M+H]$^+$;*** **Anotación de Estructura**
79			compuesto 33[2]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,62 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 1H), 7,66 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,39 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,26 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,08 - 2,82 (m, 4H), 2,24 (q, *J* = 8,9 Hz, 2H), 2,05 (dq, *J* = 20,2, 9,9 Hz, 2H), 1,81 (q, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,67 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H). 482,2; Mezcla cis y trans.

Compuesto	*Aldehído, cetona o enol éter*	*Producto*	*Método*	**RMN ^{1}H;** *LCMS m/z* ***[M+H]$^+$;*** **Anotación de Estructura**
80		 [Isómero-1]	SFC quiral del compuesto 79[3]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 6,4, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 22,4 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 3,86 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,26 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,89 (dd, *J* = 41,6, 8,0 Hz, 4H), 2,23 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,02 (q, *J* = 10,0 Hz, 2H), 1,81 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,67 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H).; 482,2; Isómero simple.

Compuesto	*Aldehído, cetona o enol éter*	*Producto*	*Método*	**RMN ^{1}H;** *LCMS m/z* ***[M+H]$^+$;*** **Anotación de Estructura**
81		 [Isómero-2]	SFC quiral del compuesto 79[3]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,65 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 – 7,75 (m, 1H), 7,66 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,13 – 3,70 (m, 4H), 3,19 – 2,87 (m, 5H), 2,72 (s, 1H), 2,22 (q, *J* = 8,8, 7,1 Hz, 2H), 2,03 (q, *J* = 9,9, 9,0 Hz, 2H), 1,80 (q, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,67 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H).; 482,2; Isómero simple.

Compuesto	*Aldehído, cetona o enol éter*	*Producto*	*Método*	**RMN ^{1}H;** *LCMS m/z* ***[M+H]$^+$;*** **Anotación de Estructura**
82			compuesto 33[2,]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,65 (s, 1H), 12,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 8,7, 4,4, 2,6 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,24 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,89 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,59 (s, 1H), 1,87 (q, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,73 (s, 1H).; 442,2.
83			compuesto 33[4]	Sin RMN; 510,3; mezcla cis y trans

Compuesto	*Aldehído, cetona o enol éter*	*Producto*	*Método*	**RMN ^{1}H;** *LCMS m/z* ***[M+H]$^+$;*** **Anotación de Estructura**
84			SFC quiral del compuesto 83[5]	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,99 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 6,5, 2,5 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 11,1, 4,0 Hz, 2H), 3,85 - 3,67 (m, 3H), 3,43 - 3,21 (m, 2H), 2,94 (tt, *J* = 12,6, 3,5 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,33 (td, *J* = 9,9, 8,9, 5,4 Hz, 1H), 2,14 - 1,75 (m, 4H), 1,66 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 1,52 - 1,29 (m, 2H), 1,26 - 1,08 (m, 2H).; 510,5; Isómero trans.

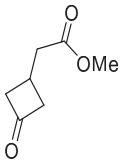
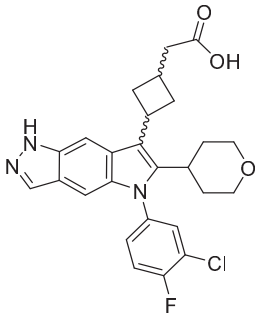
Compuesto	*Aldehído, cetona o enol éter*	*Producto*	*Método*	**RMN ^{1}H;** *LCMS m/z* ***[M+H]$^+$;*** **Anotación de Estructura**
85			compuesto 33	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 11,3, 4,1 Hz, 2H), 3,85 (q, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,27 (td, *J* = 11,9, 5,7 Hz, 2H), 2,86 - 2,61 (m, 6H), 2,53 - 2,36 (m, 2H), 2,06 (q, *J* = 12,9, 12,5 Hz, 2H), 1,58 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H).; 482,5. Mezcla cis/trans.

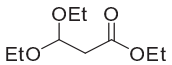
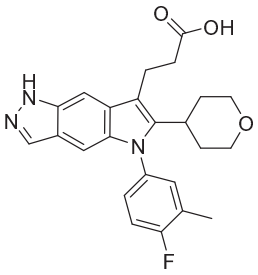
Tabla 4 Notas al pie:

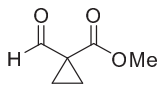
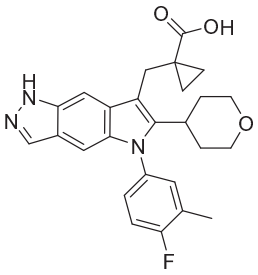
1. El compuesto **76** se separó en sus enantiómeros componentes mediante SFC quiral para dar el compuesto **77** (primer pico de elución) y el compuesto **78** (segundo pico de elución) Método: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 40 % de EtOH (amoniaco 5 mM) 60 % de CO_2 Flujo: 75 ml/min.
2. Se usó NaOH en la etapa 2.
3. Los compuestos **80** y **81** se obtuvieron por separación mediante SFC quiral de una mezcla de los dos compuestos obtenidos en el compuesto **79**. Método: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 10 x 250 mm, Fase móvil: 40 % de EtOH (amoniaco 5 mM) 60 % de CO_2 Flujo: 15 ml/min
4. El producto se obtuvo como una mezcla *trans/cis* (7:1). Se suponía que el *trans* era el isómero mayoritario ya que el reactivo de aldehído usado tenía la regioquímica trans.
5. El compuesto **84** se preparó por purificación del compuesto **83** mediante SFC quiral. Método: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 40 % de IPA (amoniaco 5 mM) 60 % de CO_2 Flujo: 75 ml/min.

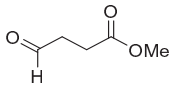
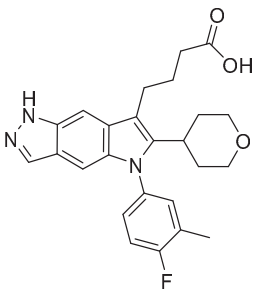
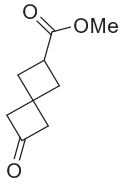
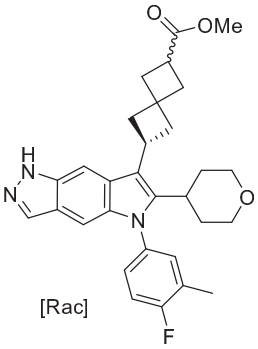
Compuestos 86-108:

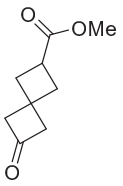
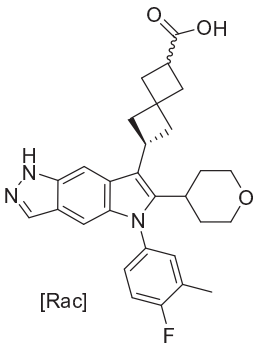
Los compuestos **86-108** (ver la Tabla 5) se prepararon en dos o tres etapas a partir del intermediario **S9** y la cetona, aldehído, enol éter o acetal apropiados, mediante el uso del método descrito para los compuestos **17**, **32** o **33**. Las modificaciones a estos métodos se indican en la Tabla 5 y las notas al pie adjuntas. Se usó la SFC quiral para separar las mezclas de isómeros o estereoisómeros. En algunas preparaciones, se usa una base alternativa tal como KOH o NaOH en la etapa 2.

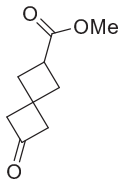
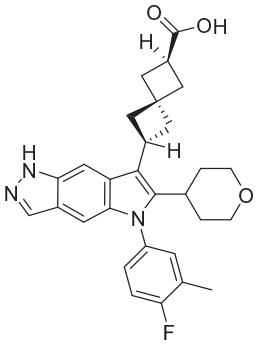
Tabla 5. Método de preparación, estructura y datos fisicoquímicos de los Compuestos 86-106

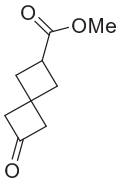
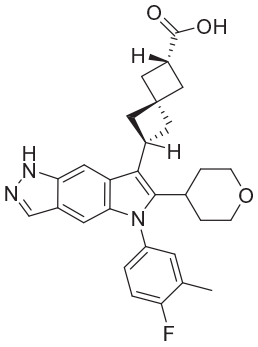
Compuesto	***Aldehído, cetona, enol éter o acetal***	***Producto***	***Método***	***RMN ^1H***; LCMS m/z **$[M+H]^+$**; **Anotación de Estructura**
86			Compuesto 32	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,61 (s, 1H), 12,30 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 4H), 2,91 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,98 - 1,80 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H).; 422,3

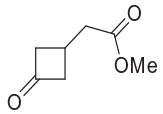
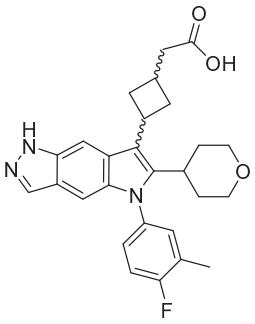
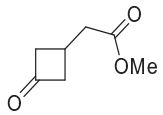
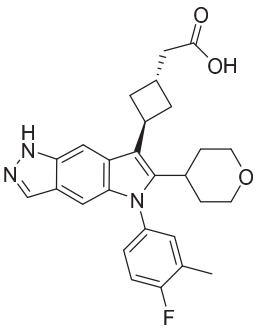
87			Compuesto 17	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 12,32 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,23 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,89 - 1,69 (m, 2H), 1,62 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,04 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,67 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).; 448,4

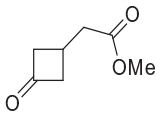
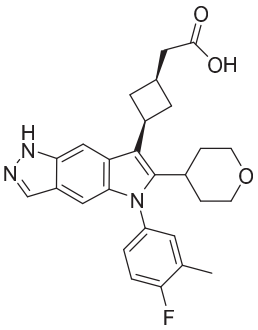
88			Compuesto 33	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,62 (s, 1H), 12,17 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,21 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 3H), 2,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,97 - 1,81 (m, 4H), 1,67 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H).; 436,4
89			Compuesto 33 (solo etapa 1)	RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 9,75 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 4H), 3,98 - 3,79 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,36 - 3,17 (m, 2H), 3,08 (m, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,92 - 2,66 (m, 3H), 2,56 - 2,30 (m, 6H), 2,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,10 - 1,90 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H).; 502,3. racémico

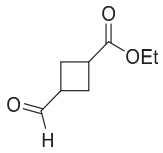
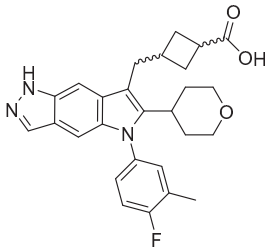
90		 [Rac]	Compuesto 33	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 16,7, 9,0 Hz, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 2H), 3,06 (m, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,90 - 2,62 (m, 3H), 2,44 - 2,24 (m, 7H), 1,89 (q, *J* = 5,6, 4,7 Hz, 2H), 1,65 (m, 2H).; 488,3; racémico

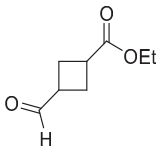
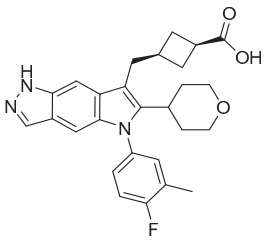
91			SFC quiral del compuesto 90[1,2]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,55 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 7,95 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (dt, *J* = 8,2, 4,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,06 - 3,72 (m, 3H), 3,20 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,06 (m, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,87 - 2,68 (m, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,46 - 2,33 (m, 4H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,02 - 1,77 (m, 2H), 1,63 (br. d, *J* = 12,9 Hz, 2H).; 488,2; Enantiómero único.

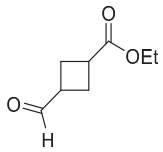
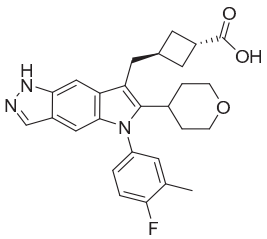
92			SFC quiral del compuesto 90[1,2]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 12,14 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,06 - 3,71 (m, 3H), 3,27 - 3,12 (m, 2H), 3,06 (m, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,94 - 2,66 (m, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 4H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,89 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 1,63 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H). 488,3; Enantiómero único.

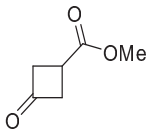
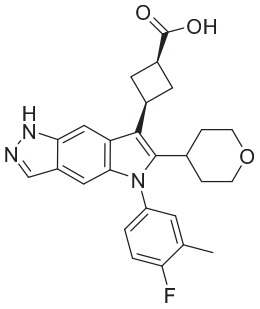
93			Compuesto 33	RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 9,61 (br. s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,25 - 6,98 (m, 4H), 4,11 - 3,80 (m, 3H), 3,35 (td, *J* = 11,9, 2,0 Hz, 2H), 2,93 - 2,67 (m, 6H), 2,58 (dtd, *J* = 13,6, 7,0, 3,8 Hz, 2H), 2,38 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,25 - 2,05 (m, 2H), 1,76 - 1,56 (m, 2H).; 462,2; Mezcla cis y trans.
94			SFC quiral del compuesto 93[3]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,72 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 - 7,14 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,9, 3,6 Hz, 3H), 3,28 - 3,12 (m, 2H), 2,84 (td, *J* = 10,5, 8,6, 6,2 Hz, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 4H), 2,02 - 1,80 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H).; 462,3; Isómero trans.

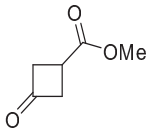
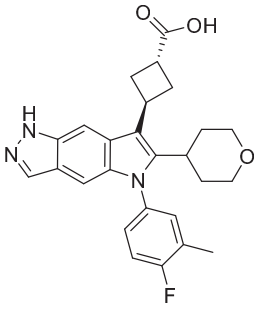
95			SFC quiral del compuesto 93[3]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,37 (td, *J* = 7,7, 6,6, 4,2 Hz, 2H), 7,26 (ddd, *J* = 8,3, 4,7, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,5, 3,9 Hz, 2H), 3,32 - 3,05 (m, 2H), 2,87 (d, *J* = 27,7 Hz, 4H), 2,69 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,90 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H).; 462,3; Isómero cis.

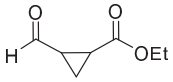
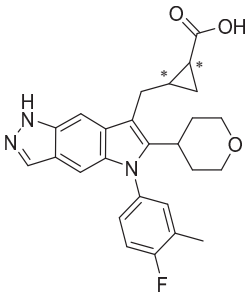
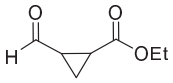
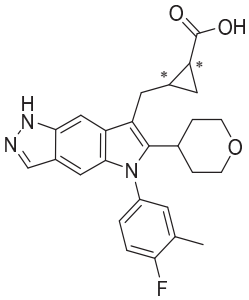
96			Compuesto 33	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 12,06 (s, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,52 (dt, *J* = 9,7, 1,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 6,95 (dd, *J* = 4,5, 1,1 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,29 - 3,14 (m, 3H), 3,06 - 2,93 (m, 3H), 2,86 (q, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H).; 462,1; Mezcla cis y trans.

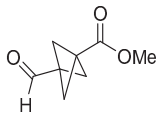
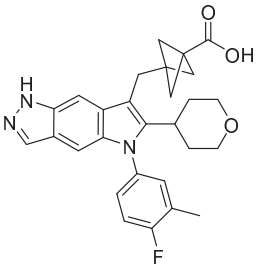
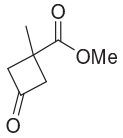
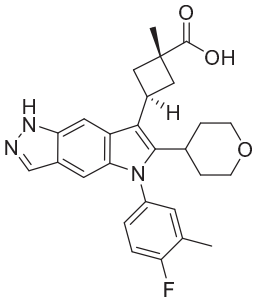
97			SFC quiral del compuesto 96[4]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 3,03 - 2,91 (m, 3H), 2,87 (m, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,02 (q, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H).; 462,3; Isómero cis.

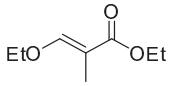
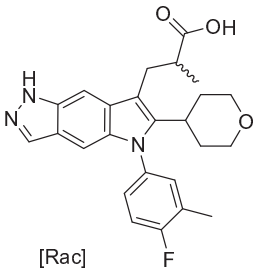
98			SFC quiral del compuesto 96[4]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,64 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,15 (td, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 3H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,28 - 2,18 (m, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 2H), 1,91 - 1,73 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H).; 462,2; Isómero trans.

99			Compuesto 33[5]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,76 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,06 - 3,95 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,30 - 3,13 (m, 5H), 3,02 - 2,79 (m, 3H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H). ; 448,3; Isómero cis.

100			Compuesto 33[5]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 3H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 2,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,99 - 1,79 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H).; 448,5; Isómero trans.

101		 [TRANS-ENANT-1]	Compuesto 33[6,7]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,62 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 3,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,09 - 0,93 (m, 2H).; 448,5. Isómero trans.
102		 [TRANS-ENANT-2]	Compuesto 33[6,7]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,62 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 3,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,09 - 0,93 (m, 2H).; 448,5; Isómero trans.

103			Compuesto 33	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,98 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 4H), 3,99 (dd, *J* = 11,5, 4,1 Hz, 2H), 3,32 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,94 - 2,79 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,05 (m, 8H), 1,65 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H).; 474,6.
104			Compuesto 33[6,8]	RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,05 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 4H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11,5, 4,1 Hz, 2H), 3,36 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,07 - 2,96 (m, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 3H), 2,39 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H). ; 462,3. Enantiómero único.

105		 [Rac]	Compuesto 33	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,26 (dt, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,32 - 3,12 (m, 3H), 3,13 - 2,98 (m, 1H), 2,86 (ddd, *J* = 26,0, 14,0, 7,5 Hz, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).; 436,2; Racémico.

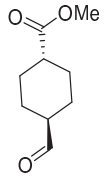
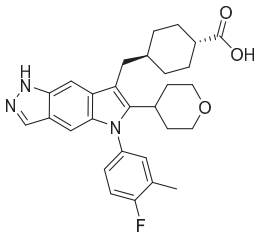
106			Compuesto 33	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,56 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,94 - 1,75 (m, 6H), 1,73 - 1,58 (m, 3H), 1,32 - 1,10 (m, 4H).; 490,2; Enantiómero único.

Tabla 5 Notas al pie:

1. Los Compuestos **91** y **92** se prepararon por separación del compuesto **90** en sus enantiómeros componentes mediante SFC quiral. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 40 % de MeOH (amoniaco 5 mM) 60 % de CO_2 Flujo: 80 ml/min. El compuesto **91** fue el primer pico de elución [rotación óptica: $[\alpha]_D$ en MeOH: 1,87]. El compuesto **92** fue el segundo pico de elución [rotación óptica: $[\alpha]_D$ en MeOH: -1,75].

2. La estereoquímica absoluta para los compuestos **91** y **92** se estableció mediante la obtención de una estructura extra de monocristal para el compuesto **91**. El compuesto **91** se confirmó como ácido (2R,4r,6R)-6-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico. El compuesto **92** se confirmó como ácido (2S,4s,6S)-6-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico.

3. Preparado a partir del compuesto **93** por separación en los isómeros constituyentes mediante SFC quiral. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 30 % de MeOH (amoniaco 5 mM) 70 % de CO_2 Flujo: 80 ml/min. El

compuesto **94** se obtuvo como el primer pico de elución y el compuesto **95** fue el segundo pico de elución.

4. Los compuesto **97** y **98** se obtuvieron mediante separación quiral en sus regioisómeros constituyentes. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 40 % de EtOH (amoniaco 5 mM) 60 % de CO_2 Flujo: 80 ml/min. El compuesto **97** fue el primer pico de elución y se confirmó que tenía regioquímica cis mediante experimentos de RMN NOE. El compuesto **98** fue el segundo pico de elución.

5. Los compuestos **99** y **100** se obtuvieron por separación de la mezcla racémica. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 40 % de EtOH (amoniaco 5 mM) 60 % de CO_2.

6. Se usó NaOH en la etapa 2.

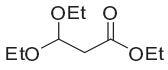
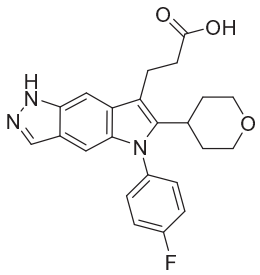
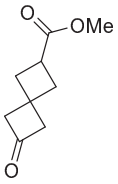
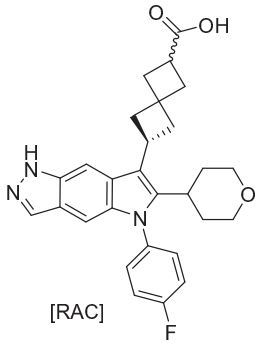
7. Los compuestos **101** y **102** (ambos enantiómeros trans) se obtuvieron por separación de la mezcla racémica mediante SFC quiral. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 40 % de IPA (amoniaco 5 mM) 60 % de CO_2. Flujo: 75 ml/min.

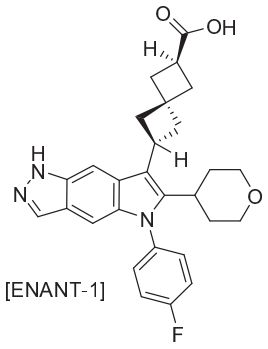
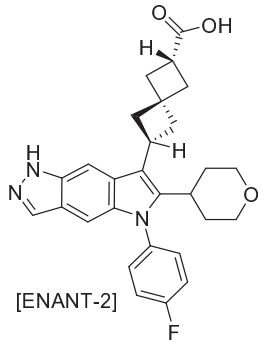
8. La estructura de rayos X de monocristal confirmó la estereoquímica.

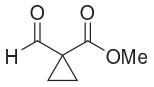
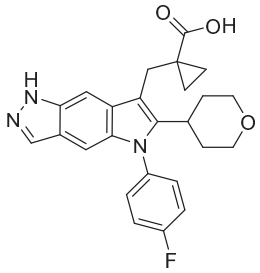
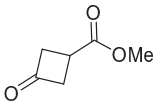
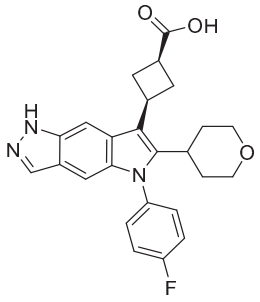
Compuestos 107-121

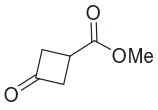
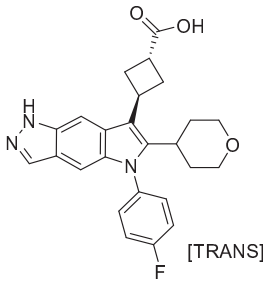
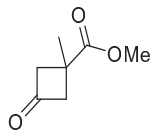
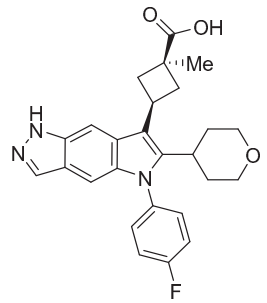
Los compuestos **107-121** (ver la Tabla 6) se prepararon en dos o tres etapas a partir del intermediario **S7** y la cetona, aldehído o acetal apropiados, mediante el uso del método descrito para los compuestos **16** o **33**. En los casos en que se hayan usado modificaciones o alternativas a estos métodos, las explicaciones se indican en la tabla y en las notas al pie adjuntas. Se usó la SFC quiral para separar las mezclas de isómeros o estereoisómeros. En algunas preparaciones, se usa una base alternativa tal como KOH o NaOH en la etapa 2.

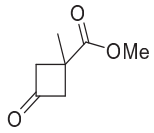
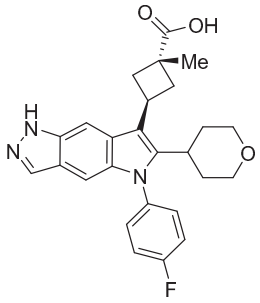
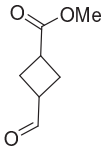
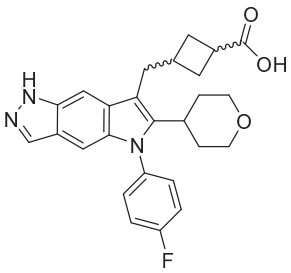
Tabla 6. Método de preparación, estructura y datos fisicoquímicos de los compuestos 107-121

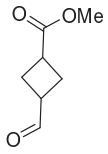
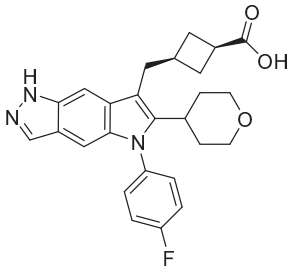
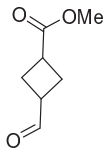
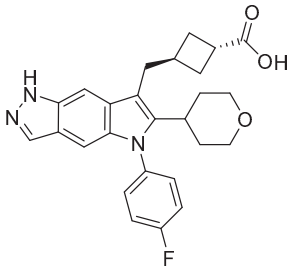
Compuesto	*Aldehído, cetona, otro reactivo*	*Producto*	*Método*	**^{1}H NMR;** ***LCMS*** *m/z* ***[M+H]$^+$;*** Anotación de **Estructura**
107			compuesto 16[1]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 12,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 - 7,37 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 3,86 (dd, *J* = 10,8, 4,0 Hz, 2H), 3,28 - 3,05 (m, 3H), 2,91 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,87 (q, *J* = 11,7, 11,1 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).; 408,3.
108		 [RAC]	compuesto 33	RMN ^{1}H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,07 - 7,96 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,12 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,07 - 3,88 (m, 3H), 3,40 - 3,18 (m, 3H), 2,91 (t, *J* = 11,2 Hz, 3H), 2,70 - 2,39 (m, 2H), 2,09 (q, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H).; 474,2; Racémico.

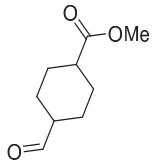
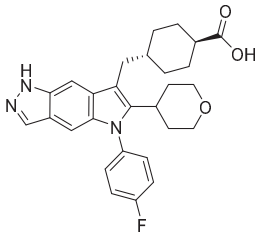
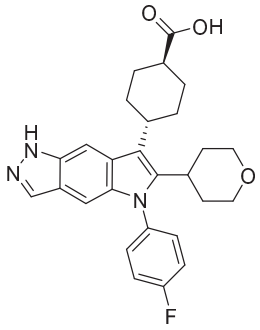
Compuesto	*Aldehído, cetona, otro reactivo*	*Producto*	*Método*	**^{1}H NMR;** ***LCMS*** *m/z* ***[M+H]$^+$;*** Anotación de **Estructura**
109		 [ENANT-1]	SFC quiral del compuesto 108[2,3]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,34 (m, 4H), 7,01 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,75 (m, 3H), 3,24 - 3,11 (m, 2H), 3,11 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,65 (m, 3H), 2,44 - 2,18 (m, 5H), 1,96 - 1,76 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H). 474,3. Enantiómero único.
110		 [ENANT-2]	SFC quiral del compuesto 108[2,3]	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,30 (m, 4H), 7,01 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,14 - 3,70 (m, 3H), 3,29 - 3,12 (m, 2H), 3,06 (m, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,88 - 2,64 (m, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,43 - 2,26 (m, 4H), 2,00 - 1,73 (m, 2H), 1,77 - 1,48 (m, 2H).; 474,3; Enantiómero único.

Compuesto	*Aldehído, cetona, otro reactivo*	*Producto*	*Método*	**^{1}H NMR;** ***LCMS*** *m/z* ***[M+H]$^+$;*** Anotación de **Estructura**
111			compuesto 33	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 12,45 (br. 2H), 7,95 (s, 1H), 7,58 - 7,31 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,3, 4,1 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,29 - 3,09 (m, 3H), 3,03 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,86 - 1,44 (m, 4H), 1,05 (t, *J* = 3,5 Hz, 2H), 0,69 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H).; 433,2.
112			compuesto 33[4]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,34 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,99 (m, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 11,2, 4,2 Hz, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,23 - 3,07 (m, 4H), 2,97 (q, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 1,94 (qd, *J* = 12,6, 4,5 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H).; 434,2; Isómero cis.

Compuesto	*Aldehído, cetona, otro reactivo*	*Producto*	*Método*	**^{1}H NMR;** ***LCMS*** *m/z* ***[M+H]$^+$;*** Anotación de **Estructura**
113		 [TRANS]	compuesto 33[4]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,60 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,33 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,23 (m, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,1, 4,1 Hz, 2H), 3,31 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,18 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,98 (dt, *J* = 11,6, 9,4 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 1,88 (tq, *J* = 12,4, 5,9, 4,4 Hz, 2H), 1,64 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H).; 434,2; Isómero trans.
114			compuesto 33[5]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,36 (m, 4H), 7,01 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,10 (m, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 11,1, 4,1 Hz, 2H), 3,28 - 3,10 (m, 4H), 2,96 - 2,80 (m, 1H), 2,14 (dd, *J* = 11,2, 8,4 Hz, 2H), 1,98 - 1,78 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,59 (s, 3H).; 448,2; Isómero simple.

Compuesto	*Aldehído, cetona, otro reactivo*	*Producto*	*Método*	**^{1}H NMR;** ***LCMS*** *m/z* ***[M+H]$^+$;*** Anotación de **Estructura**
115			compuesto 33[5]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,31 (m, 4H), 7,04 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,07 (m, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 11,3, 4,0 Hz, 2H), 3,24 - 3,02 (m, 2H), 2,73 (m, 5H), 1,88 (qd, *J* = 12,5, 4,4 Hz, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,60 (s, 3H).; 448,2. Isómero simple.
116			compuesto 33	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ12,56 (s, 1H), 12,01 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,24 (m, 5H), 6,94 (dd, *J* = 2,9, 1,1 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,28 - 3,12 (m, 3H), 3,09 - 2,67 (m, 3H), 2,55 (d, *J* = 19,0 Hz, 2H), 2,34 - 2,15 (m, 2H), 2,13 - 1,90 (m, 1H), 1,82 (q, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,64 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H).; 448,3; Racémico.

Compuesto	*Aldehído, cetona, otro reactivo*	*Producto*	*Método*	**^{1}H NMR;** ***LCMS*** *m/z* ***[M+H]$^+$;*** Anotación de **Estructura**
117			SFC quiral del compuesto 116[6]	RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35 - 7,17 (m, 4H), 7,04 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 11,4, 4,0 Hz, 2H), 3,46 - 3,27 (m, 3H), 3,10 - 2,86 (m, 4H), 2,66 (m, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,44 - 2,28 (m, 2H), 2,17 (dt, *J* = 11,8, 9,2 Hz, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H).; 448,2. Isómero cis.
118			SFC quiral del compuesto 116[6]	RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,95 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 11,6, 4,1 Hz, 2H), 3,43 - 3,29 (m, 4H), 3,22 (dq, *J* = 9,5, 4,9, 4,2 Hz, 1H), 3,12 - 2,83 (m, 4H), 2,43 (dt, *J* = 13,5, 7,7 Hz, 2H), 2,28 - 2,09 (m, 1H), 2,01 (q d, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H).; 448,2; Isómero trans.

Compuesto	*Aldehído, cetona, otro reactivo*	*Producto*	*Método*	**^{1}H NMR;** ***LCMS*** *m/z* ***[M+H]$^+$;*** Anotación de **Estructura**
119			compuesto 33	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,56 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,37 (m, 5H), 6,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,74 (m, 2H), 3,22 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,26 - 2,10 (m, 1H), 1,95 - 1,54 (m, 9H), 1,34 - 1,17 (m, 4H).; 476,3; Isómero trans.
120	Ver nota al pie 7		compuesto 75[7]	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,51 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,03 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 12,0 Hz, 3H), 3,20 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,82 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,22 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,10 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,02 - 1,77 (m, 5H), 1,75 - 1,42 (m, 5H).; 462,3; Isómero trans.

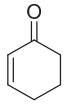
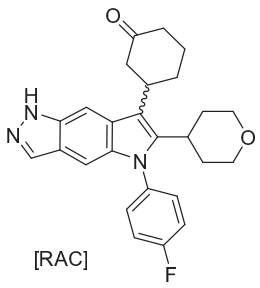
Compuesto	*Aldehído, cetona, otro reactivo*	*Producto*	*Método*	**^{1}H NMR;** ***LCMS*** *m/z* ***[M+H]$^+$;*** Anotación de **Estructura**
121		 [RAC]	Ver nota al pie 8	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,47 (td, *J* = 5,3, 4,7, 3,1 Hz, 4H), 7,05 (s, 1H), 3,86 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 3,52 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,19 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,89 - 2,60 (m, 2H), 2,32 (dd, *J* = 13,6, 6,2 Hz, 2H), 2,16 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,86 (dt, *J* = 23,5, 12,5 Hz, 6H), 1,67 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H).; 432,4; Racémico.

Tabla 6 Notas al pie:

1. NaOH usado como base en la etapa 3.

2. El compuesto racémico **108** se separó en sus enantiómeros constituyentes mediante SFC quiral para dar el compuesto **109** y el compuesto **110**. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 40 % de IPA (amoniaco 5 mM) 60 % de CO_2. Flujo: 75 ml/min. El compuesto **109** fue el primer pico de elución [rotación óptica $[\alpha]_D$ en MeOH: 0,97] y el compuesto **110** fue el segundo pico de elución. [rotación óptica $[\alpha]_D$ en MeOH: -1,13].

3. La estereoquímica absoluta para los compuestos **109** y **110** se estableció mediante la obtención de una estructura de rayos X de monocristal para el compuesto **109**. Ver la Tabla 7 para los datos estructurales de rayos X. El compuesto **109** se confirmó como el ácido (2R,4r,6R)-6-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico. El compuesto enantiómero **110** se confirmó como el ácido (2S,4s,6S)-6-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico.

4. Los compuestos **112** y **113** se separaron de una mezcla de los isómeros constituyentes mediante el uso de SFC quiral. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 20 % de EtOH (que contiene amoniaco 5 mM) 80 % de CO_2. Flujo: 80 ml/min.

5. Se separó una mezcla de isómeros en los constituyentes mediante el uso de SFC quiral para dar el compuesto **114** (primer pico de elución) y el compuesto **115** (segundo pico de elución). Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 20 % de EtOH (amoniaco 5 mM) 80 % de CO_2. Flujo: 80 ml/min. Las asignaciones estructurales relativas se basaron en experimentos de RMN NOE.

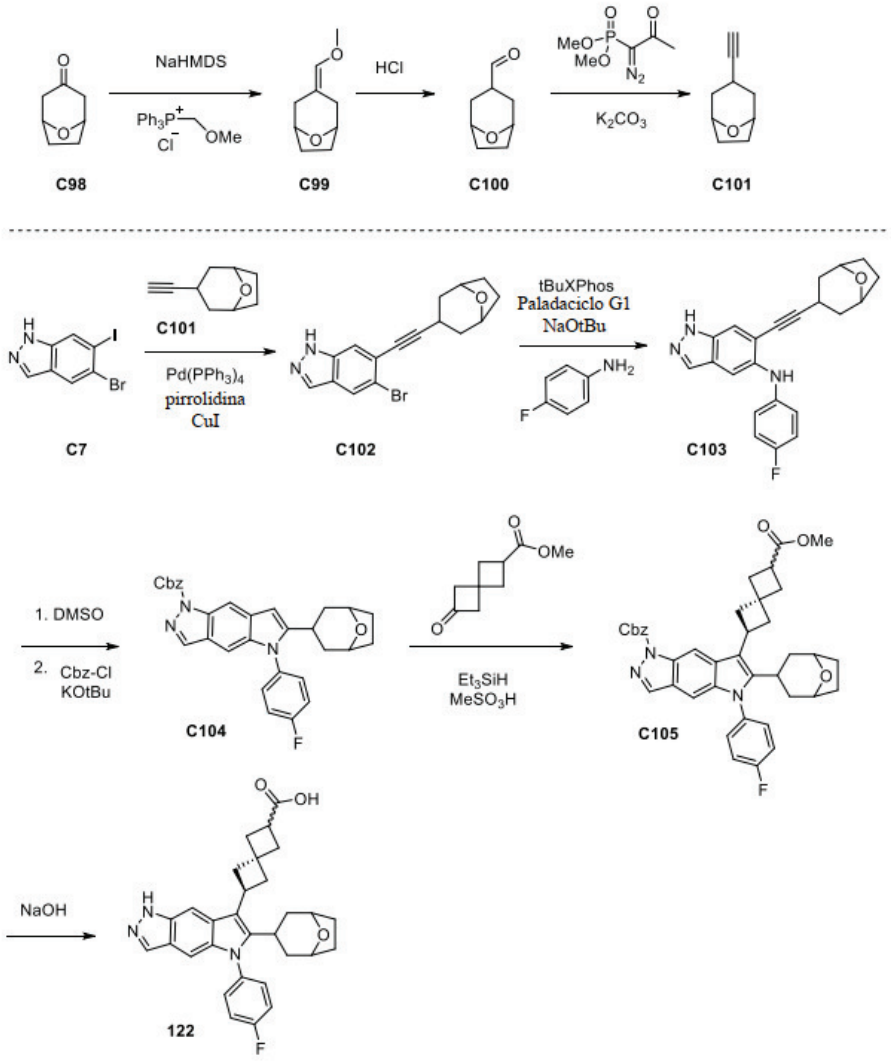
6. Los compuestos **117** y **118** se obtuvieron de la separación del compuesto de la mezcla **116** en isómeros constituyentes mediante el uso de SFC quiral. Método de preparación: Columna Daicel Chiralpak AD-H IC, 20 x 250 mm, Fase móvil: 20 % de EtOH (que contiene amoniaco 5 mM) 80 % de CO_2. Flujo: 80 ml/min.

7. Se usó reactivo de zinc, como para el compuesto **75.**

8. Etapa 1: se añadió triflato de bismuto (110 mg, 0,18 mmol) a una suspensión agitada de 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo **S7** (435 mg, 0,93 mmol) y ciclohex-2-en-1-ona (230 µl, 2,4 mmol) en acetonitrilo (7 ml) y MeOH (700 µl) y la mezcla se dejó agitar a 50 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó y se concentró para producir 5-(4-fluorofenil)-7-(3-oxociclohexil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (Rendimiento: 360 mg, 63 %). Etapa 2: A una solución de 5-(4-fluorofenil)-7-(3-oxociclohexil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (240 mg, 0,4 mmol) se le añadió carbonato de potasio (220 mg, 1,6 mmol) en MeOH (5 ml) y diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se filtró a través de un separador de fases y se secó para producir 3-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]ciclohexanona (Rendimiento: 160 mg, 91 %).

Compuesto 122:

*Ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il] espiro [3.3] heptano-2-carboxílico (**122**)*



*Etapa 1. Síntesis de 3-(metoximetilen)-8-oxabiciclo[3.2.1]octano (**C99**)*

A una suspensión de cloruro de metoximetil(trifenil)fosfonio (2,9 g, 8,6 mmol) en THF (50 ml) a -40 ºC se le añadió [bis(trimetilsilil) amino]sodio (6,4 ml de 2 M, 12,8 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -40 ºC durante 30 min y le se añadió 8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-ona (1 g, 7,9 mmol) en 10 ml de THF a -40 ºC. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado acuoso (50 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-25 % en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 594 mg, 49 %. RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5,90 - 5,64 (m, 1H), 4,30 (m, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,43 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,31 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 2,14 - 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 2H).

*Etapa 2. Síntesis de 8-oxabiciclo[3.2.1]octano-3-carbaldehído (**C100**)*

A una solución de 3-(metoximetilen)-8-oxabiciclo[3.2.1]octano **C99** (6,9 g, 50 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió HCl (25 ml de 2 M, 50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min y después se añadió una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptanos) proporcionó el producto como un líquido amarillo claro pálido. Se determinó que el producto era una relación 3:1 aproximadamente de isómeros exo:endo, según se determinó mediante espectroscopía de RMN. Rendimiento 4,8 g, 76 %.

*Etapa 3. Síntesis de 3-etinil-8-oxabiciclo[3.2.1]octano (**C101**)*

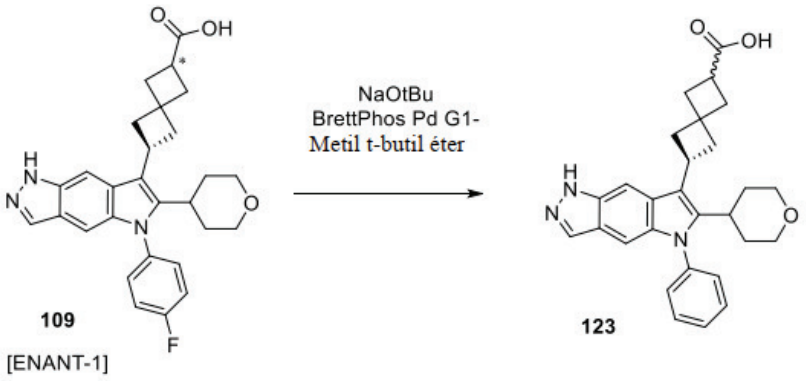
El carbonato de potasio (3,1 g, 22,1 mmol) se añadió en porciones a una solución de 8-oxabiciclo[3.2.1]octano-3-carbaldehído. **C100** (1,9 g, 13,8 mmol) y metanol (170 ml). Se dejó agitar la mezcla durante 5 min. A continuación, se añadió gota a gota 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (4,4 g, 22,6 mmol). Y la mezcla se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró *al vacío* y se añadió EtOAc (250 ml). Esta solución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua (2 x 250 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *al vacío* para obtener el producto como un líquido amarillo claro. Este material se usó sin purificación adicional en la reacción posterior. Rendimiento: 1,6 g, 85 %. RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,46 - 4,36 (m, 2H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,99 (dd, *J* = 8,9, 4,5 Hz, 2H), 1,88 (td, *J* = 12,7, 3,2 Hz, 2H), 1,77 - 1,68 (m, 4H).

*Etapa 4-9. Síntesis de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**122**)*

El compuesto **122** se sintetizó a partir de **C101** y **C7** mediante el uso de los métodos descritos en la preparación **S1**, **S2** y el compuesto **34** respectivamente. En la reacción Sonagashira de la etapa 4, se usa pirrolidina como base. En la última etapa de hidrólisis, se usa hidróxido de sodio. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (columna C18; acetonitrilo al 10-100 % en agua que contiene TFA al 0,1 %) proporcionó el producto como un sólido amarillo claro (sal de trifluoroacetato) como una mezcla de esteroisómeros. Rendimiento: 6,8 mg, 32 %. LCMS *m/z* 500,4 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 7,18 (s, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 2H), 4,04 (m, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 3,03 - 2,84 (m, 2H), 2,71 - 2,47 (m, 5H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,23 (t, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,59 (dd, *J* = 13,7, 4,9 Hz, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 2H).

Compuesto 123:

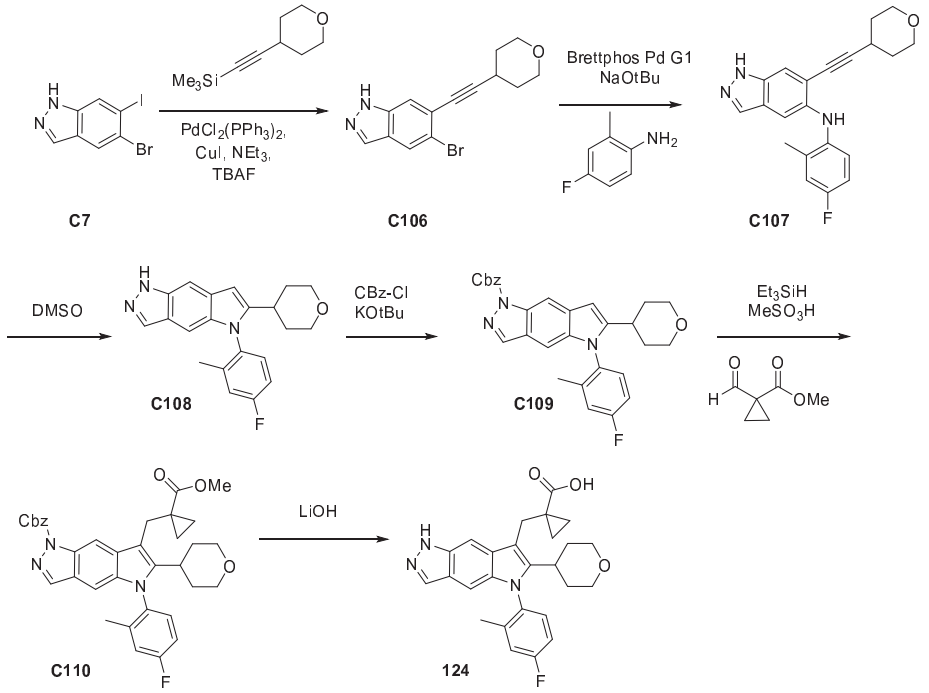
*Ácido 6-(5-fenil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] ndazol-7-il) espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**123**)*



El compuesto **123** se preparó mediante el uso del método descrito para el compuesto **41**. El compuesto **123** se presume que es de estereoquímica desconocida. El compuesto **109** que se usó en la preparación del compuesto **123** es un enantiómero simple; sin embargo, la pureza enantiomérica del producto compuesto **123** no se probó después de esta transformación. Rendimiento: 14,3 mg, 18 %. LCMS *m/z* 456,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 12,11 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,52 (m, 3H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 3H), 3,17 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,10 - 2,98 (m, 1H), 2,90 - 2,69 (m, 4H), 2,44 - 2,29 (m, 5H), 1,96 - 1,80 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H).

Compuesto 124:

*Ácido 1-[[5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]metil]ciclopropanocarboxílico (**124**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol (**C106**)*

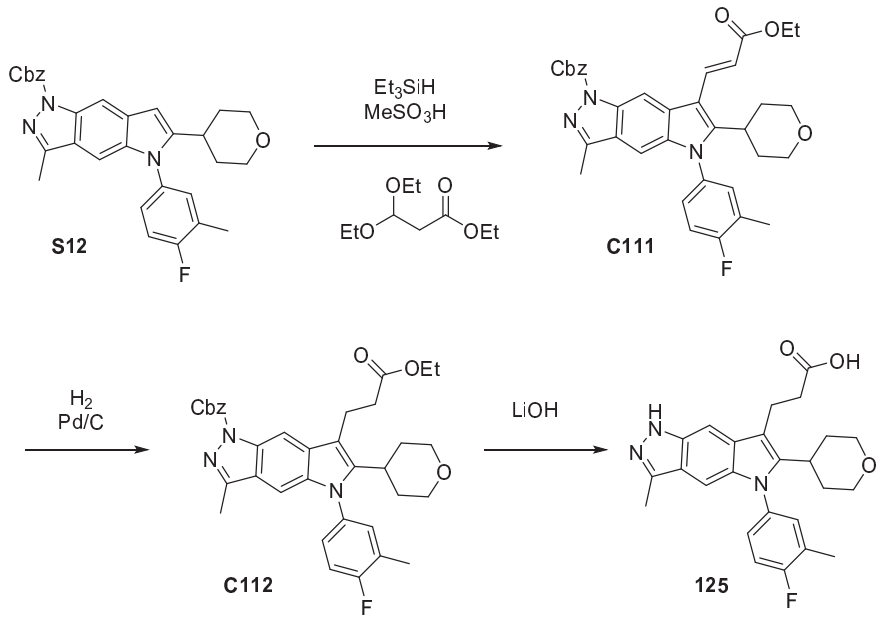
El compuesto **C106** se preparó mediante el uso del método descrito en la etapa 2 de preparación **S11**. Rendimiento: 77 g, 68 %. LCMS *m/z* 305,3 $[M+H]^+$.RMN ^1H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 10,40 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 3,5, 0,9 Hz, 2H), 7,65 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,04 (ddd, *J* = 11,6, 6,5, 3,5 Hz, 2H), 3,65 (ddd, *J* = 11,3, 7,7, 3,2 Hz, 2H), 3,00 (tt, *J* = 8,0, 4,2 Hz, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,85 (dtd, *J* = 13,4, 7,7, 3,5 Hz, 2H).

Etapas 2-5. Síntesis de ácido 1-[[5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]ciclopropanocarboxílico ***(124)***

El compuesto **C109** se preparó a partir de **C7** como se describió en las Preparaciones **S1** y **S2**. El compuesto **124** se preparó después a partir de **C109** mediante el uso de los métodos descritos para el compuesto **33**. Rendimiento: 16,9 mg, 43 %. LCMS *m/z* 448,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,61 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 7,28 (td, *J* = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,81 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,96 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,66 - 1,45 (m, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,70 - 0,57 (m, 2H).

Compuesto 125*:*

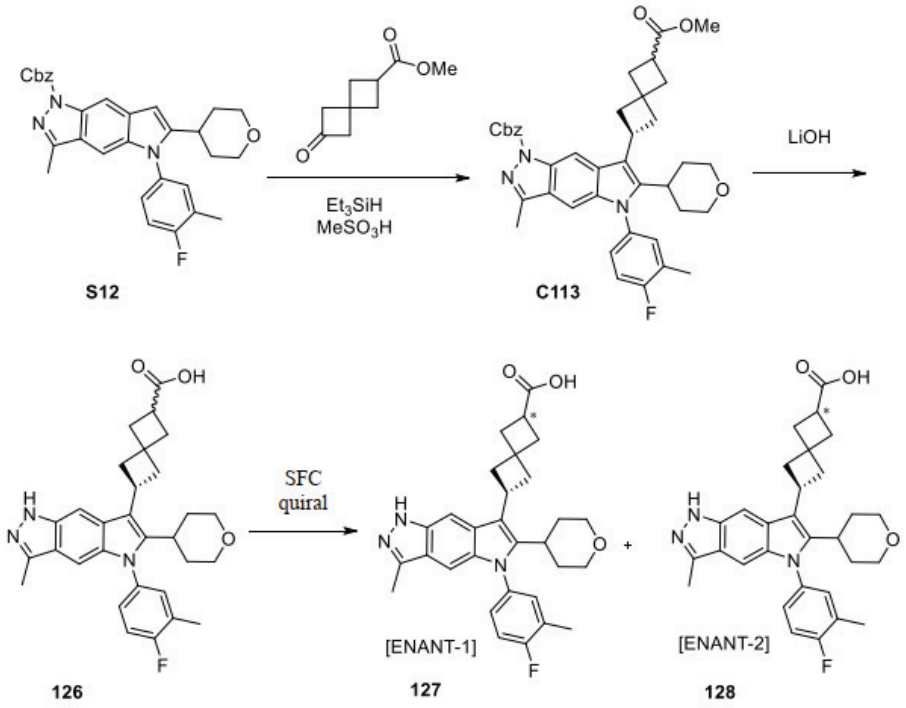
Ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(125)***



El compuesto **125** se preparó a partir de **S12** mediante el uso del método descrito para el compuesto **16**. En este caso, se usó hidróxido de sodio como base en la etapa de hidrólisis final. Rendimiento: 24,9 mg, 49 %. LCMS *m/z* 436,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,17 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 9,1, 4,2 Hz, 2H), 7,27 (dt, *J* = 8,1, 3,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,3, 3,9 Hz, 2H), 3,27 - 3,01 (m, 4H), 2,88 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,89 (tt, *J* = 16,7, 8,3 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H)..

Compuestos 126-128*:*

*Ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**126**), ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-1] (**127**) y ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-2] (**128**)*



*Etapa 1. Síntesis de ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**126**)*

El compuesto racémico **126** se preparó como se describió para el compuesto **34**. Rendimiento: 458 mg, 74 %. LCMS *m/z* 502,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,09 (d, *J* = 27,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,89 (dd, *J* = 14,8, 9,8 Hz, 3H), 3,19 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,12 - 2,94 (m, 1H), 2,76 (dt, *J* = 24,3, 10,6 Hz, 3H), 2,43 - 2,25 (m, 10H), 1,86 (s, 2H), 1,63 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H).

*Etapa 2. Preparación de ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-1] (**127**) y ácido 6-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-2] (**128**)*

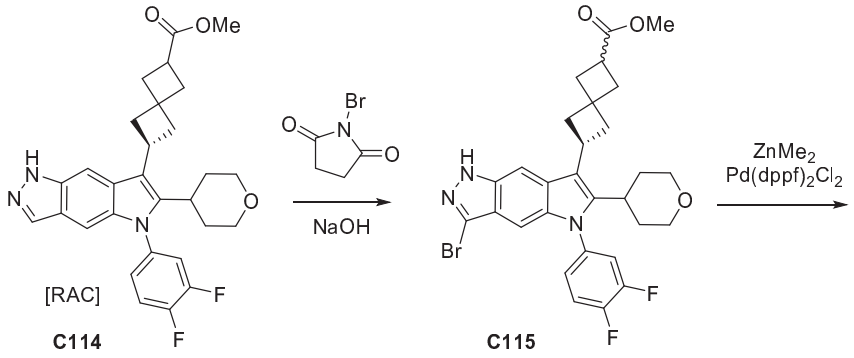
La mezcla racémica **126** (400 mg, 0,8 mmol) se separó en los enantiómeros constituyentes mediante separación por SFC quiral. Columna: Phenomenex Cellulose-2, 20 x 250 mm Fase móvil: 40 % de MeOH (amoniaco 5 mM), 60 % de CO_2. Flujo: 75 ml/min. El compuesto (**127**) [ENANT-1] fue el primer enantiómero que eluyó. Rendimiento: 151,0 mg, 76 %. LCMS *m/z* 502,3 $[M+H]^+$.RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,13 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,03 - 3,77 (m, 3H), 3,26 - 3,12 (m,

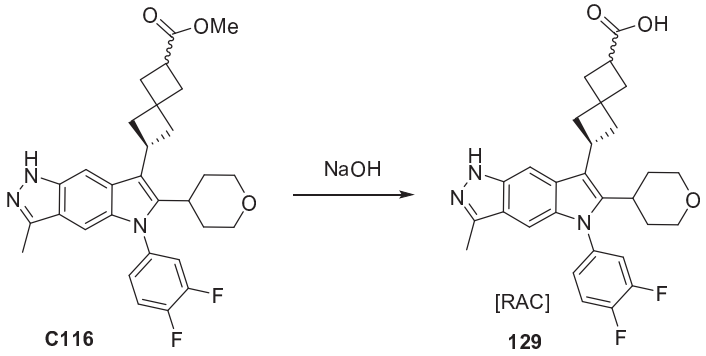
2H), 3,03 (m, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,76 (dt, *J* = 25,4, 10,6 Hz, 3H), 2,44 - 2,26 (m, 10H), 1,88 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,76 - 1,46 (m, 2H).

El compuesto (**128**) fue el segundo enantiómero que eluyó. Rendimiento: 160 mg, 80 %. LCMS *m/z* 502,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,13 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (q, *J* = 7,3, 5,8 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,96 - 3,74 (m, 3H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 3,05 (m, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,76 (dt, *J* = 24,8, 10,6 Hz, 3H), 2,44 - 2,25 (m, 10H), 1,97 - 1,75 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H).

Compuesto 129:

*Ácido 6-[5-(3,4-difluorofenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**129**)*





*Etapa 1. Síntesis de 6-[3-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de metilo **(C115)***

Se añadió una solución de NaOH (26 mg, 0,63 mmol) a una solución de 6-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] espiro [3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (300 mg, 0,6 mmol) en DMF (2 ml) y la reacción se agitó a 0 ºC durante 10 min. Se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (111 mg, 0,62 mmol) en DMF (2 ml) y la reacción se agitó a 0 ºC durante 10 min. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con diclorometano adicional. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en diclorometano) proporcionó el producto.

Rendimiento: 251 mg, 64 %. LCMS *m/z* 502,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11,11 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 2H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,05 - 3,84 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,31 (td, *J* = 11,7, 5,5 Hz, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,56 - 2,32 (m, 6H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H).

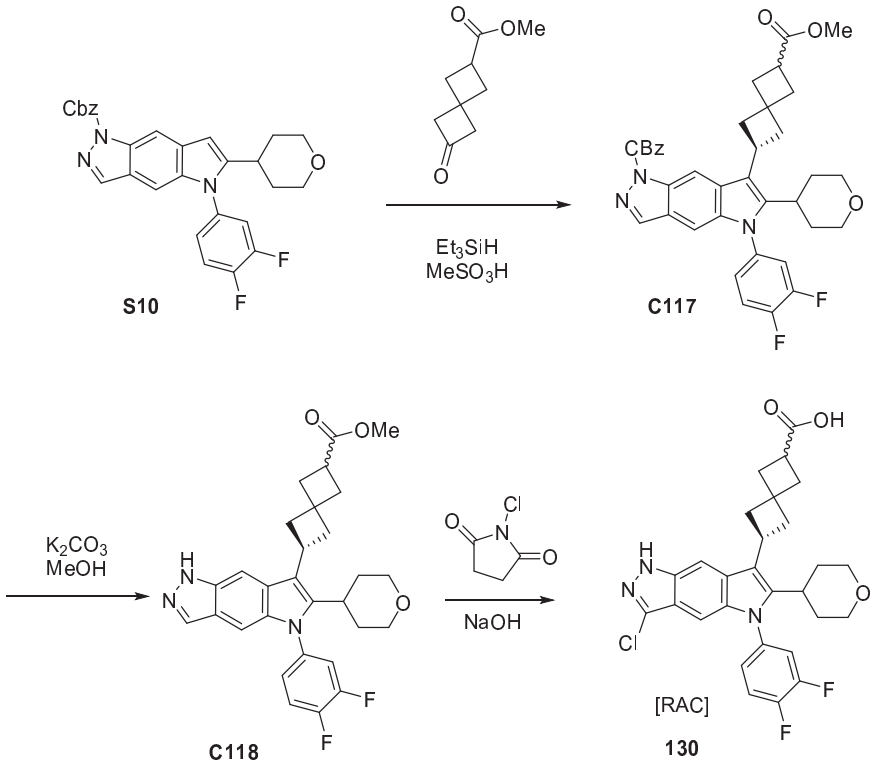
*Etapa 2. 6-[5-(3,4-difluorofenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (**C116**)*

El compuesto **C116** se preparó a partir de **C115** como para el compuesto **C10** en la preparación de **S5**. Rendimiento: 24 mg, 69 %. LCMS *m/z* 520,5 $[M+1]^+$.

*Etapa 3. Ácido 6-[5-(3,4-difluorofenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**129**)*

El compuesto **129** se preparó a partir de **C116** mediante el uso de hidróxido de sodio para efectuar la hidrólisis del éster como se describió para el compuesto **56**. 9,8 mg, 41 %. LCMS *m/z* 506,3 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 3H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 3H), 3,29 - 3,15 (m, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,85 - 2,67 (m, 3H), 2,55 - 2,45 (m, 2H,, superposición DMSO), 2,42 - 2,30 (m, 7H), 1,96 - 1,79 (m, 2H), 1,74 - 1,58 (m, 2H). ***Compuesto 130:***

*Ácido 6-[3-cloro-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**130**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-(3,4-difluorofenil)-7-(2-metoxicarbonilspiro[3.3]heptan-6-il)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C117**)*

El compuesto **C117** se preparó a partir de **S10** mediante el uso del método de acoplamiento reductor como se describió para el compuesto **34**. Rendimiento: 990 mg, 81 %. LCMS *m/z* 640,5 $[M+1]^+$.

*Etapa 2. 6-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato (**C118**)*

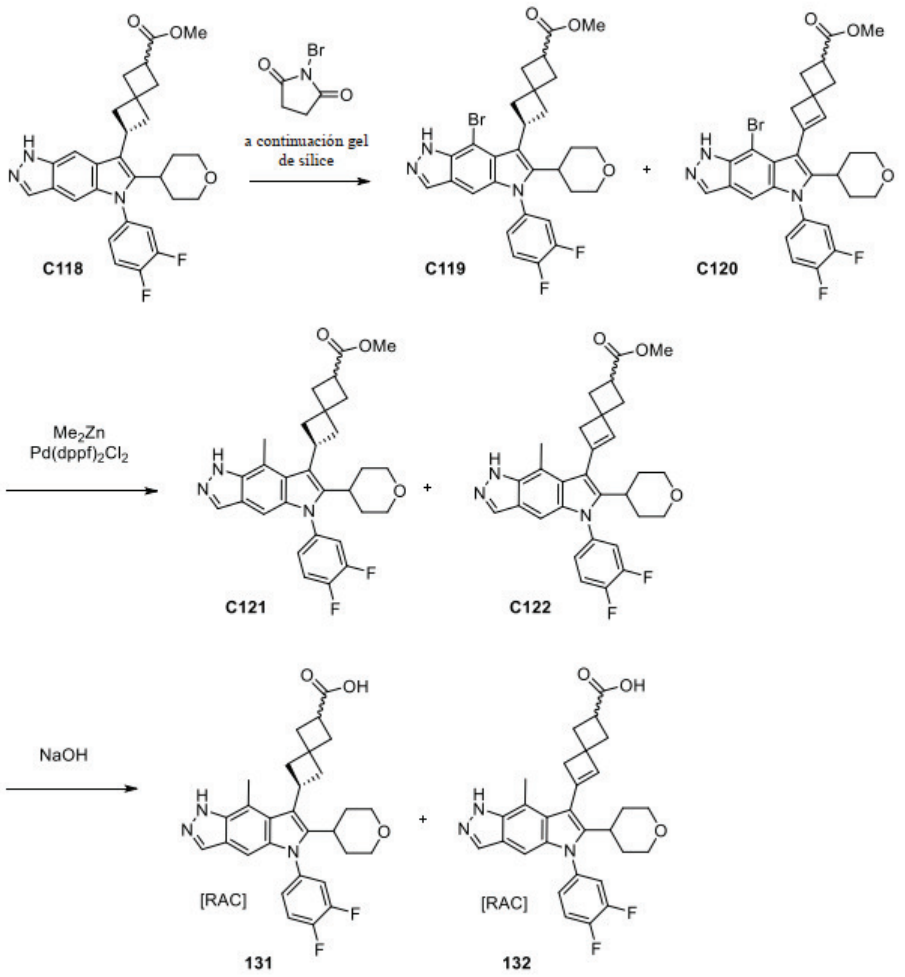
A una solución de 5-(3,4-difluorofenil)-7-(2-metoxicarbonilspiro[3.3]heptan-6-il)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f] indazol-1-carboxilato de bencilo **C117** (4,3 g, 5,9 mmol) en metanol (19,3 ml) y diclorometano (19,3 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,2 g, 8,8 mmol). La reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, se diluyó con un exceso de diclorometano y se inactivó con HCl (2,0 ml de 6 M, 12 mmol). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en diclorometano. Rendimiento: 2,7 g, 87 %. LCMS *m/z* 506,5 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,85 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 4,02 (dd, *J* = 11,6, 4,2 Hz, 2H), 3,94 (m, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 3,15 (m, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,93 - 2,78 (m, 3H), 2,58 - 2,48 (m, 4H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H).

*Etapa 3. Síntesis de ácido 6-[3-cloro-5- (3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**130**)*

A una solución de 6-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo **C118** (30 mg, 0,06 mmol) en DMF (212 µL) se le añadió NaOH (4 mg, 0,1 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se le añadió una solución de *N*-clorosuccinimida (9 mg, 0,07 mmol) en DMF (212 µl). La reacción se agitó a 0 ºC durante 10 min, después se inactivó con MeOH (212 µl), THF (212 µl) y NaOH (178 µl de 2 M, 0,4 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se inactivó con HCl (69 µl de 6 M, 0,4 mmol) y se diluyó con un exceso de diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía proporcionó el producto. Rendimiento: 4,2 mg, 13 %. LCMS *m/z* 526,4 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 12,11 (s, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 4H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,86 - 2,64 (m, 4H), 2,43 - 2,30 (m, 4H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 2H).

Compuesto 131 y Compuesto 132:

*Ácido 6-[5-(3,4-difluorofenil)-8-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**131**) y ácido 2-[5- (3,4-difluorofenil)-8-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]espiro[3.3]hept-2-eno-6-carboxílico (**132**)*



*Etapa 1. Síntesis de 6-[8-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (**C119**) y 2-[8-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]hept-2-eno-6-carboxilato de metilo (**C120**)*

Se añadió N-bromosuccinimida (58 mg, 0,3 mmol) a una solución de 6-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo **C118** (158 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (1 ml). Se añadió una porción adicional de *N*-bromosuccimida (28 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en diclorometano) lo que permite producir una mezcla inseparable 2:1 de **C119.** Rendimiento: 30 mg, 13 %. LCMS *m/z* 584,2 $[M+H]^+$, y **C120** Rendimiento: 8 mg, 4 %. LCMS *m/z* 583,0 $[M+H]^+$. Nota: **C118** racémico y se prepara como se describió para los compuestos **67** y **68** en la Tabla 3.

*Etapa 2. Síntesis de6-[5-(3,4-difluorofenil)-8-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (**C121**) y 2-[5-(3,4-difluorofenil)-*

*8-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]hept-2-eno-6-carboxilato de metilo (**C122**)*

La mezcla inseparable del compuesto **C119** y el compuesto **120** se convirtió en una mezcla de **C121** y **C122** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **49**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: diclorometano al 0-100 % en EtOAc) dio una mezcla inseparable de 1,5:1 de **C121** Rendimiento: 13 mg, 36 %. LCMS *m/z* 520,5 [M+1]+ y **C122**. Rendimiento: 7 mg, 21 %. LCMS *m/z* 518,0 $[M+1]^+$.

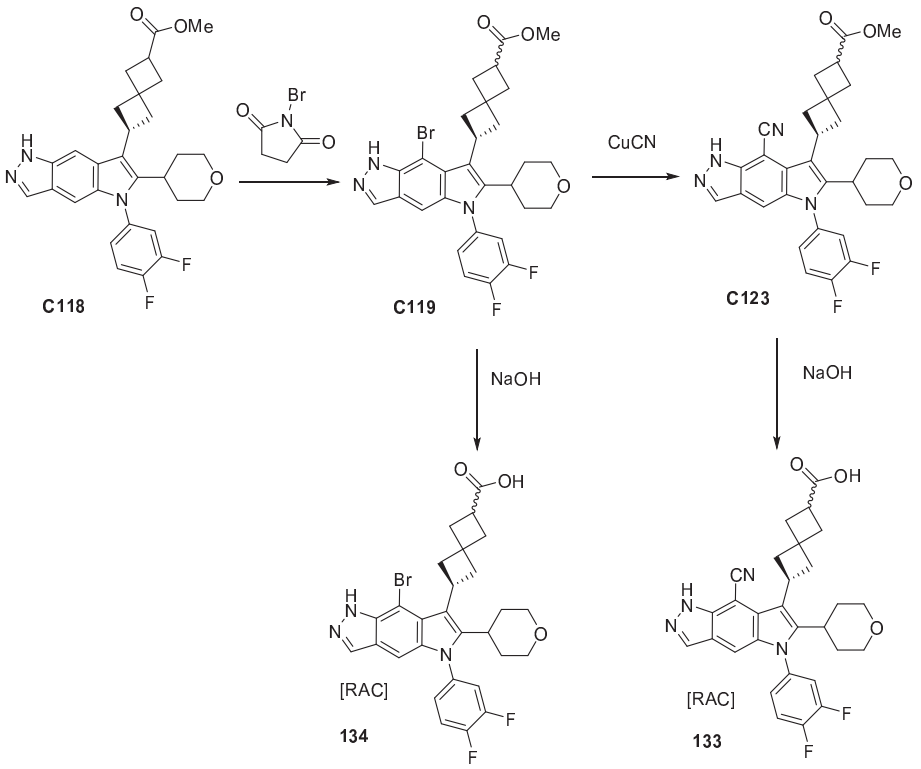
*Etapa 3. Síntesis de ácido 6-[5-(3,4-difluorofenil)-8-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**131**) y ácido 2-[5-(3,4-difluorofenil)-8-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]hept-2-en-6-carboxílico (**132**)*

Los compuestos **131** y **132** se prepararon a partir de la hidrólisis de la mezcla de **C119** y **C120** mediante el uso de hidróxido de sodio como se describió en los ejemplos anteriores (por ejemplo, el compuesto **56**). Los productos se separaron mediante el uso de cromatografía de fase inversa (Columna: columna C18 Waters Sunfire, 30 x 150 mm, 5 micras, fase móvil: acetonitrilo en agua con modificador de TFA al 0,1 %) para producir el compuesto **131**. Rendimiento: 6,2 mg, 31 %. LCMS *m/z* 506,5 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6)δ 12,64 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 3H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,11 - 2,96 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,50 - 2,23 (m, 7H), 1,79 - 1,59 (m, 4H).

Compuesto **132**: Rendimiento: 3,7 mg, 19 %. LCMS *m/z* 504,5 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,70 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 - 7,50 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,01 - 3,78 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,46 - 1,84 (m, 9H).

Ejemplo 133 y Ejemplo 134:

*Ácido 6-[8-ciano-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**133**) y ácido 6-[8-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**134**)*



*Etapa 1. Síntesis de 6-[8-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (**C119**)*

A una solución de 6-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo **C118** (971 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (12 ml) se le añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (354 mg, 1,9 mmol) en diclorometano (12 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y después se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla se diluyó con diclorometano adicional. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante un cartucho de gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en diclorometano) proporcionó el producto. Rendimiento: 340 mg, 20 %. LCMS *m/z* 584,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,99 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,66 - 4,54 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,42 - 3,31 (m, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,73 - 2,61 (m, 3H), 2,60 - 2,32 (m, 5H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 2H).

*Etapa 2. 6-[8-ciano-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (**C123**)*

A un vial purgado con nitrógeno que contenía metil 6-[8-bromo-5- (3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] espiro[3.3]heptano-2-carboxilato (27 mg, 0,03 mmol) y cianocobre (5 mg, 0,06 mmol) se le añadió NMP (581 µl). La reacción se calentó en el microondas a 200 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se inactivó con agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x 2).

Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto crudo **C123** se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 14 mg, 85 %. LCMS *m/z* 531,6 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de ácido 6-[8-ciano-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptan-2-carboxílico (**133**)*

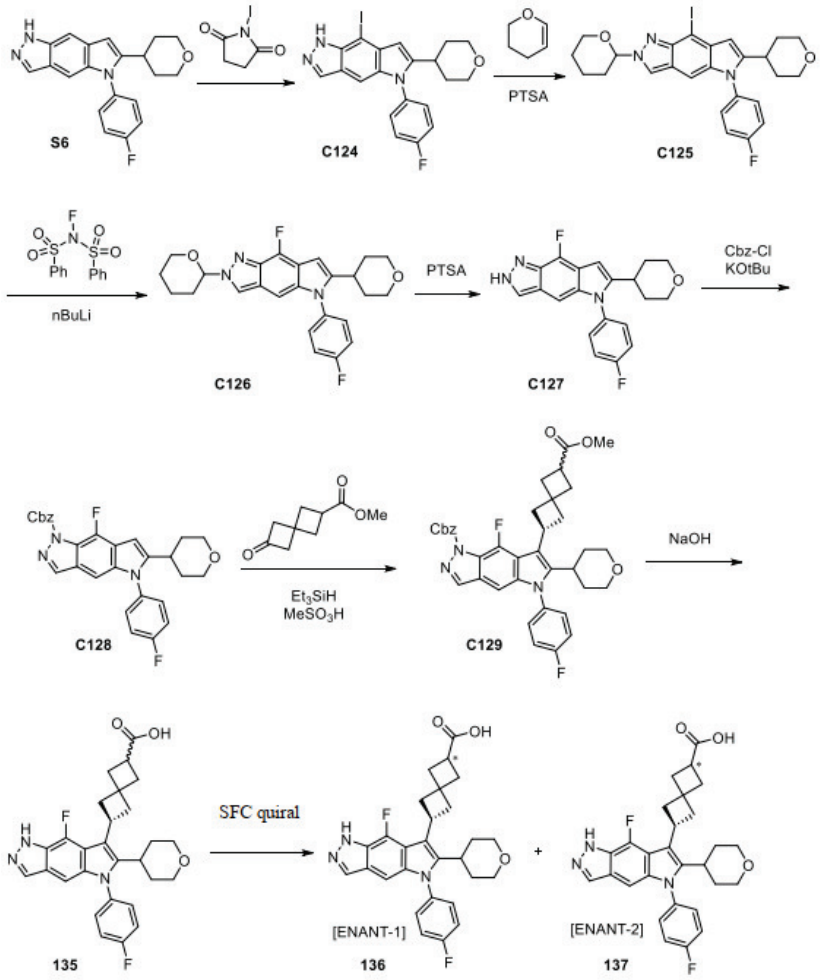
A una solución de **C132** (15 mg, 0,03 mmol) en THF (354 µl) y metanol (179 µl) se añadió una solución de hidróxido de sodio (30 µl de 1 M, 0,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con HCl (33 µl de 6 M, 0,2 mmol) y se diluyó con un exceso de diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío*. La purificación proporcionó ácido 6-[8-ciano-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espir[3.3] heptano-2-carboxílico que contiene 0,5 de TFA. Rendimiento: 4,2 mg, 26 % RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,11 (s, 0,5H), 8,02 (s, 0,5H), 7,85 (s, 0,5H), 7,63 - 7,46 (m, 2H), 7,44 (s, 0,5H), 7,42 - 7,36 (m, 0,5H), 7,30 - 7,24 (m, 0,5H), 7,23 - 7,18 (m, 0,5H), 7,15 (s, 0,5H), 4,30 - 4,18 (m, 0,5H), 3,99 (d, *J* = 11,6 Hz, 2,5H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 2H), 2,98 - 2,80 (m, 3H), 2,68 - 2,34 (m, 6H), 2,13 - 1,96 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 2H). LCMS *m/z* 517,6 $[M+H]^+$. La RMN muestra una población 1:1 de producto parcialmente protonado.

*Síntesis de ácido 6-[8-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrol[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**134**)*

El compuesto **134** se preparó a partir de **C**132 como se describió para la preparación del compuesto **133** ácido 6-[8-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico Rendimiento: 11,8 mg, 47 %. LCMS *m/z* 570,4 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,04 (s, 1H), 7,55 (q, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,40 (t, *J* = 11,9 Hz, 3H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,82 - 2,64 (m, 3H), 2,62 - 2,45 (m, 3H), 2,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H). LCMS *m/z* 570,4 $[M+H]^+$.

Compuesto 135, Compuesto 136 y Compuesto 137:

*Ácido 6-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**135**), ácido 6-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-1] (**136**) y ácido 6-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-2] (**137**)*



*Etapas 1-5. Síntesis de 8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C129**)*

El compuesto **C128** se preparó en cinco etapas a partir del compuesto **S6** mediante el uso de los métodos descritos para el compuesto **48** (para la etapa 1) y el compuesto **53** (para las etapas 2-5). Rendimiento: 53 mg. LCMS *m/z* 488,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,13 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,39 (ddd, *J* = 22,9, 14,7, 4,1 Hz, 6H), 7,03 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,02 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,83 (s,1H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,77 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H).

*Etapas 6-7. Síntesis de ácido 6-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**135**)*

El compuesto **135** se preparó en dos etapas a partir de **C128** mediante el uso del mismo método descrito para el compuesto **34** para producir ácido 6-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico racémico. Rendimiento: 138,5 mg. LCMS *m/z* 492,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,10 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,32 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 4,10 – 3,71 (m, 3H), 3,19 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,02 (m, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,80 (dq, *J* = 12,6,

6,4, 4,5 Hz, 1H), 2,45 – 2,15 (m, 4H), 1,92 (ddt, *J* = 19,4, 13,7, 7,5 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H).

*Etapa 8. Preparación de ácido 6-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico, [ENANT-1] (**136**) y ácido 6-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico [ENANT-2] (**137**)*

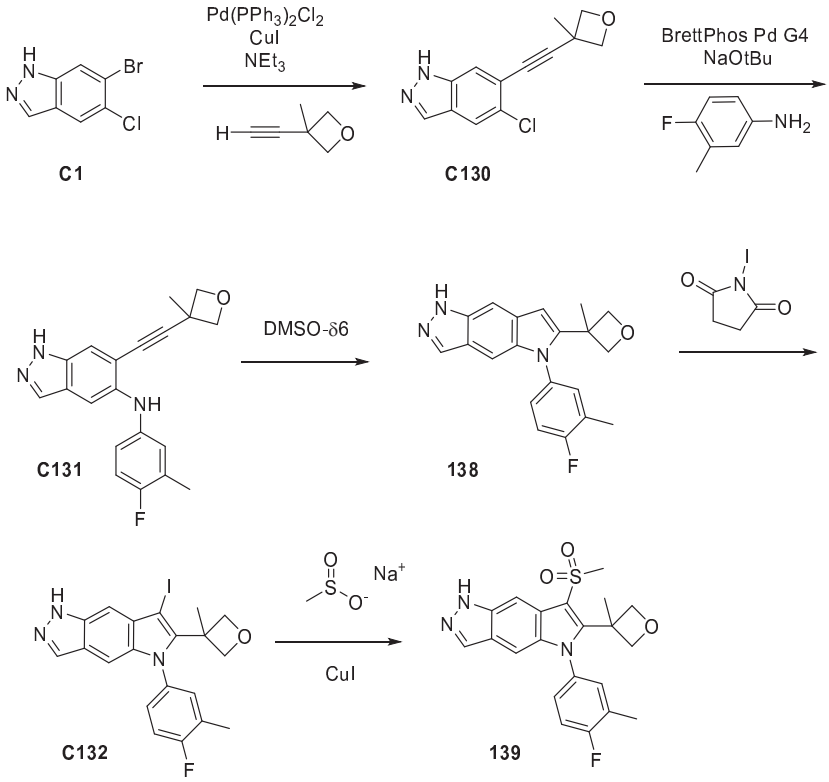
El compuesto racémico **135** se separó en sus enantiómeros mediante separación SFC quiral. Columna: Phenomenex Cellulose-2, 20 x 250 mm Fase móvil: 40 % de MeOH (amoniaco 5 mM), 60 % de CO_2. Flujo: 75 ml/min.

El compuesto **136** [ENANT-1] fue el primer enantiómero que eluyó. Rendimiento: 63,2 mg. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,23 – 12,59 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,47 (m, *J* = 8,7 Hz, 4H), 6,84 (s, 1H), 4,11 – 3,74 (m, 3H), 3,23 – 3,09 (m, 2H), 2,99 (m, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,80 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,42 – 2,18 (m, 4H), 1,91 (dt, *J* = 18,9, 8,6 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 492,4 $[M+H]^+$.

El compuesto **137** [ENANT-2] fue el segundo enantiómero que eluyó. Rendimiento: 58,9 mg. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,06 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,47 (td, *J* = 5,7, 5,2, 3,1 Hz, 4H), 6,83 (s, 1H), 4,11 - 3,70 (m, 3H), 3,26 - 3,13 (m, 2H), 2,99 (m, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,81 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,44 - 2,17 (m, 2H), 1,91 (q, *J* = 12,7, 11,5 Hz, 2H), 1,64 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H).. LCMS *m/z* 492,46 $[M+H]^+$.

Compuesto 138 y Compuesto 139:

*5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**138**) y 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)-7-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**139**)*



*Etapas 1-3. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**138**)*

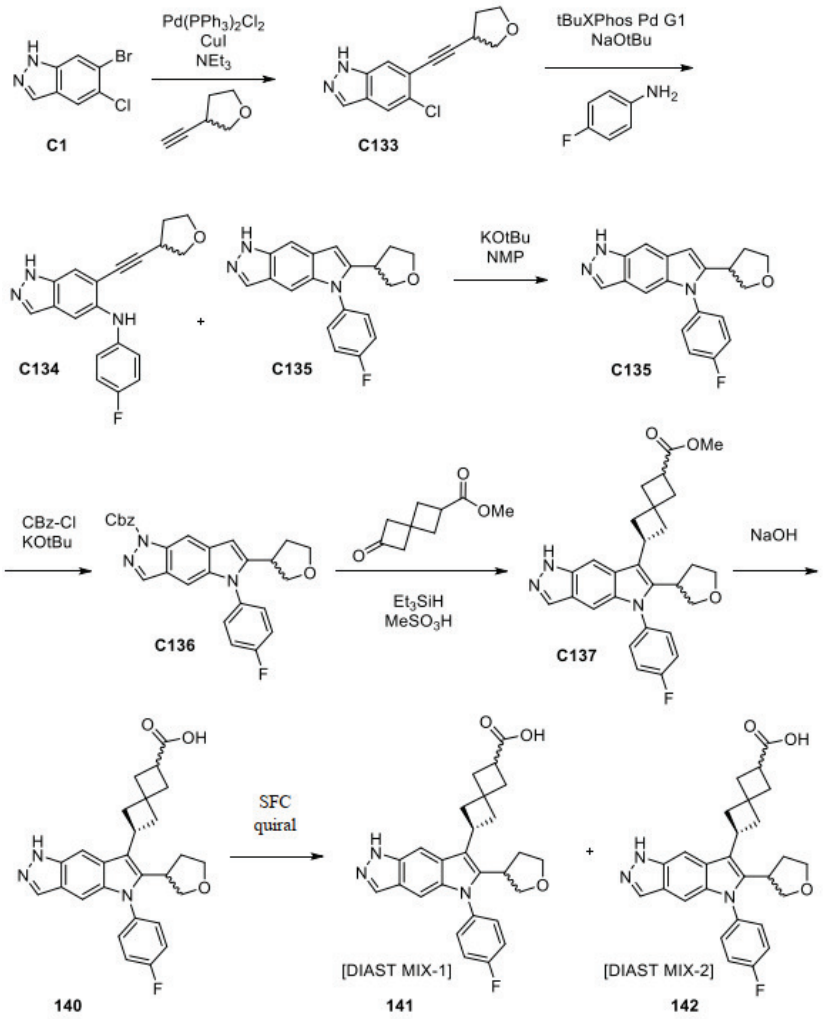
El compuesto **138** se preparó a partir de **C1** en tres etapas mediante el uso de un método análogo al descrito en la Preparación **S1**. Rendimiento: 167 mg. LCMS *m/z* 336,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 7,97 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,22 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H).

*Etapas 4-6. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)-7-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**139**)*

El compuesto **138** se convirtió a **139** en dos etapas mediante el uso de los métodos descritos para el compuesto **1** y el compuesto **11**. Rendimiento: 19,8 mg. LCMS *m/z* 414,2 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (s, 1 H), 8,08 (t, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,89 (t, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 7,56 (día, *J* = 31,2 Hz, 2 H), 7,42 (t, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 3,32 - 3,28 (m, 5 H), 2,34 (d, *J* = 1,8 Hz, 3 H), 1,99 (s, 3 H).

Compuesto 140, Compuesto 141 y Compuesto 142:

*Ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidrofuran-3-il-*1H*-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**140**), ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidrofuran-3-il-*1H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro [3.3]heptano-2-carboxílico (**141**) y ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidrofuran-3-il-*1H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**142**)*



*Etapas 1-4. 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidrofuran-3-il-pirrolo[2,3-f] indazol-1-carboxilato de bencilo (**C136**)*

El compuesto **C136** se preparó a partir de **C1** mediante el uso de los métodos descritos en Preparación **S1** y **S2**. En este caso, se usó el solvente NMP y base KOtBu en la ciclación de **C134** en **C135**. LCMS *m/z* 456,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,40 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 6H), 7,24 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,05 (td, *J* = 8,2, 5,1 Hz, 1H), 3,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,88 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,81 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,40 (m, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,30 - 2,06 (m, 2H).

*Etapas 5-6. Síntesis de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidrofuran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**140**)*

El compuesto **140** se preparó a partir de **C136** en dos etapas como se describió para el Compuesto **34**. LCMS *m/z* 460,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 4,04 - 3,87 (m, 3H), 3,83 - 3,69 (m, 1H), 3,42 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 3,03 - 2,86 (m, 2H), 2,64 - 2,45 (m, 5H), 2,43 - 2,26 (m, 2H), 2,24 - 2,08 (m, 1H).

*Etapa 7. Preparación de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidrofuran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**141**) y ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidrofuran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**142**)*

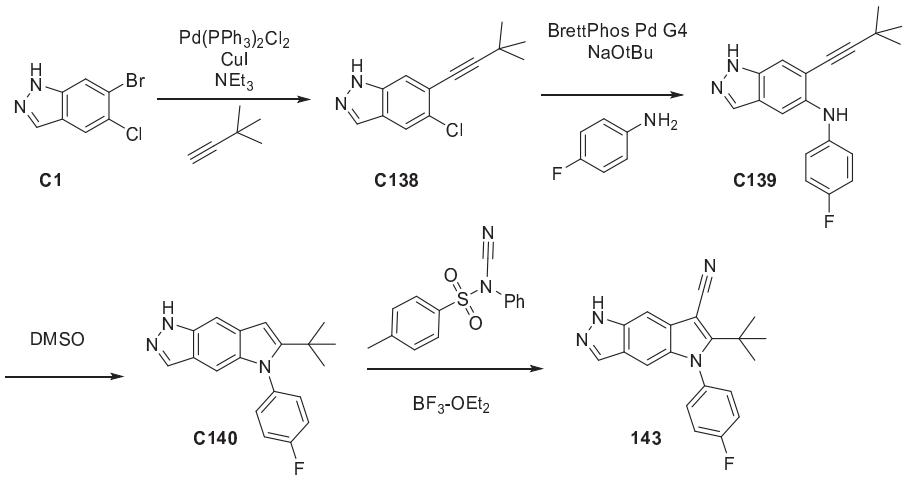
El compuesto **140** (30 mg, 0,07 mmol) es una mezcla que contiene hasta cuatro posibles diastereómeros. C140 se separó mediante SFC quiral en dos mezclas que pueden estar compuestas cada una de un conjunto de dos deastereómeros. Columna: Phenomenex Cellulose-2, 20 x 250 mm Fase móvil: 40 % de MeOH (amoniaco 5 mM), 60 % de CO_2. Flujo: 75 ml/min. Se desconoce la estereoquímica relativa y absoluta de estos pares.

El primer pico de elución fue el compuesto **141** [MEZCLA DIAST-1]. 9,3 mg, 27 %. LCMS *m/z* 460,36 $[M+H]^+$ RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 4,08 (td, *J* = 8,4, 3,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 3H), 3,75 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,40 (m, *J* = 9,6, 9,2 Hz, 1H), 3,17 - 3,03 (m, 1H), 2,92 (dtd, *J* = 26,0, 12,1, 11,3, 4,0 Hz, 2H), 2,58 - 2,40 (m, 5H), 2,40 - 2,24 (m, 2H), 2,15 (tt, *J* = 13,1, 8,4 Hz, 1H).

El segundo pico de elución fue el compuesto **142** [MEZCLA DIAST-2]. 9,5 mg, 27 %. LCMS *m/z* 459,95 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 4,08 (td, *J* = 8,4, 3,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 3H), 3,75 (q, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 1H), 2,92 (dtd, *J* = 26,2, 11,8, 11,2, 3,8 Hz, 2H), 2,58 - 2,42 (m, 5H), 2,39 - 2,24 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 1H).

Compuesto 143

*6-terc-butil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-carbonitrilo (**143**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-cloro-6-(3,3-dimetilbut-1-inil)-1H-indazol (**C138**)*

Se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (174 mg, 0,25 mmol) a una solución purgada con nitrógeno de 3,3-dimetilbut-1-ino (1,4 ml, 11,7 mmol), 6-bromo-5-cloro-1*H*-indazol **C1**(1,1 g, 4,6 mmol) y CuI (53 mg, 0,28 mmol) en Et_3N (10 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). La solución se agitó a 110 °C durante 30 min. Se añadieron Celite® y metanol y la mezcla se concentró *al vacío*. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 811 mg, 72 %. LCMS *m/z* 233,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz,

DMSO-d6) δ 13,29 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,6, 1,1 Hz, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,65 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H)..

*Etapa 2. Síntesis de 6-(3,3-dimetilbut-1-inil)-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina (**C139**)*

El compuesto **C139** se preparó a partir de 5-cloro-6-(3,3-dimetilbut-1-inil)-1*H*-indazol **C138** mediante el uso del método descrito en la preparación **S1.** Rendimiento: 861 mg, 82 %. LCMS *m/z* 308,22 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,51 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 - 6,94 (m, 2H), 6,89 - 6,76 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).

*Etapa 3. Síntesis de 6-terc-butil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C140**)*

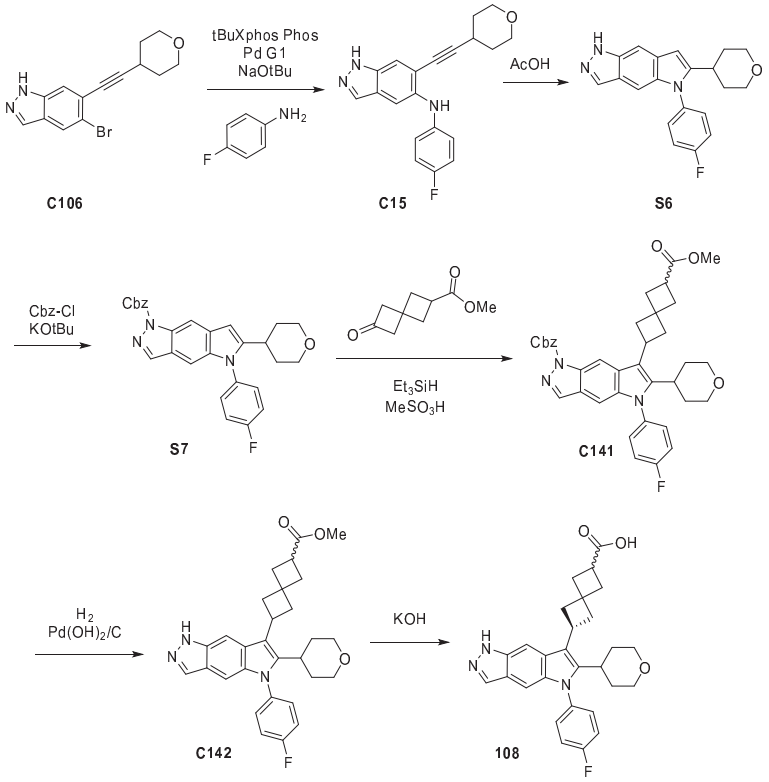
Una solución de 6-(3,3-dimetilbut-1-inil)-N-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-amina **C139** (858 mg, 2,8 mmol) se disolvió en DMSO (4 ml) y la mezcla se calentó en condiciones de microondas a 150 ºC. durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 %. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases que contenía sulfato de sodio y después se concentró *al vacío* para producir el producto, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. Rendimiento: 861 mg, 100 %. LCMS *m/z* 308,25 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 5H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 1,24 (s, 9H).

*Etapa 4. 6-terc-butil-5- (4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-carbonitrilo (**143**)*

El compuesto **C140** se convirtió en el compuesto **143** mediante el uso del método descrito para el compuesto **10**. Rendimiento: 4,2 mg, 4 %. LCMS *m/z* 333,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,57 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 6,97 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

Compuesto 108 (preparación alternativa)

*Preparación alternativa de ácido 6-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**108**)*



*Etapas 1 y 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S6**)*

5-bromo-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol **C106** (255 g, 0,84 mol), 4-fluoroanilina (114 g, 1,0 mol) y THF 2,5 l) se añadieron a un matraz de 5 l. La suspensión agitada se purgó al vacío con nitrógeno (5 x). A continuación, se añadió NaOtBu (248 g, 2,6 mol) en porciones durante 30 min, mientras el matraz estaba contenido en un baño de agua. Se notó una exotermia hasta 31 ºC. Se añadió catalizador de aducto tBuXPhos Pd G1 MTBE (18 g, 2,5 %, 0,03 mol) y se observó una exotermia hasta 38 ºC en 30 min. La reacción se agitó durante toda la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con 1 l de MTBE y se transfirió a un embudo separador de 6 l que contenía 1 l de agua y 250 g de ácido acético (5 eq) pH = 7. La capa orgánica se separó, se concentró hasta un aceite y se diluyó con metanol (500 ml). La solución se calentó a 50 ºC durante toda la noche y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de MeOH (100 ml) y la reacción se calentó durante 12 h adicionales. La HPLC mostró un 3 % en la etapa 4. La suspensión se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Columna: gel de sílice (3 kg); Gradiente: EtOAc al 10 % en diclorometano). El producto se concentró al vacío y los sólidos resultantes se trituraron con 200 ml de MTBE a temperatura ambiente. La filtración del sólido y el lavado con MTBE frío proporcionó el producto como un sólido marrón rojizo (que contiene aproximadamente 1 eq de ácido acético). Rendimiento: 85 %

*Etapa 3. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**S7**)*

S7 se preparó a partir de **S6** como se describió anteriormente en la preparación **S7**.

*Etapa 4. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-7-(6-(metoxicarbonil)espiro[3.3]heptan-2-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**C141**)*

A una solución de *5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo [2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo* **S7** (200,5 g, 427 mmol) en cloroformo (560 ml) y tolueno (560 ml) a 23 °C se le añadió en orden ácido metanosulfónico (42 ml, 647 mmol), 6-oxospiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (93,7 g, 557 mmol) y trietilsilano (210 ml, 1,31 mol). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 18 h. Se añadió más 6-oxospiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (12,7 g, 76 mmol) y trietilsilano (20 ml, 125 mmol). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 4 h más [HPLC 92 % de terminación]. A continuación, se añadió ácido metanosulfónico (6 ml, 92 mmol) adicional y la reacción se calentó a 60 ºC durante 19 h [HPLC 97 % de terminación]. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después se añadió lentamente a bicarbonato de sodio (125 g, 1,5 mol) en agua (1 l) [desprendimiento de gas], mientras se enjuagó con diclorometano (250 ml). Las capas se mezclaron bien y después se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, después se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró en MTBE (750 ml) a 45 ºC durante 25 min, después se enfrió hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión se filtró (lentamente), se lavó con MTBE (150 ml) y se secó para producir el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 218 g, 351 mmol, 82 %.

*Etapa 5. Síntesis de 6-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il) -1,5-dihidropirrolo[2,3-f] indazol-7-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (**C142**)*

Una solución de 5-(4-fluorofenil)-7-(6-(metoxicarbonil)espiro [3.3]heptan-2-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H) -carboxilato de bencilo **C141** (218 g, 351 mmol) en diclorometano (800 ml) y MeOH (200 ml) se sometió a condiciones de hidrogenación de 20 psi de hidrógeno y 20 % de catalizador $Pd(OH)_2/C$ (~50 % de agua, 7 g, 5 mmol) a 20-28 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Solkafloc, y se lavó con 80:20 CH_2Cl_2: MeOH (250 ml). El filtrado se evaporó y se sometió a destilación azeotrópica con metanol (100 ml). El residuo se trituró en metanol (525 ml) a 50 ºC, se enfrió hasta 10 ºC, se filtró [lentamente], se lavó con metanol enfriado (200 ml) y se secó para producir un sólido gris (161 g). Este material se disolvió en 5:95 MeOH:CH_2Cl_2 (2,8 L), se agitó con magnesol (33 g) y sílice (23 g) durante 2 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de magnesol (32 g, parte superior) y sílice (32 g, parte inferior) y se lavó con 5:95 MeOH: CH_2Cl_2 (500 ml) El filtrado se evaporó, se trituró en MTBE (500 ml) a 50 °C, se enfrió hasta 20 °C. La filtración seguida por lavado con MTBE y después el secado proporcionó el producto como un sólido gris pálido. Rendimiento: 152,5 g, 313 mmol, 89 %.

*Etapa 6. Síntesis de ácido 6-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il) -1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**108**)*

A una suspensión de 6-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (152 g, 312 mmol) en metanol (500 ml) se le añadió una mezcla de KOH al 45 % (75 ml, 0,88 mol) en agua (250 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 21 h. La mezcla se enfrió hasta 25 ºC, se agitó con Celite® (5 g) durante 30 min, y después se filtró a través de una almohadilla de Celite® (15 g) y se lavó con agua:metanol 1:1 (100 ml). El filtrado se enfrió hasta 17 ºC y se trató con ácido acético (56 ml, 0,98 mol). La suspensión resultante se diluyó con agua (250 ml) y después se agitó a ~20 ºC durante 65 min antes de filtrar. Los sólidos se lavaron con agua (250 ml) y se secaron en un horno de vacío a 45 ºC para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 140,6 g, 297 mmol, 95 %.

Determinación estructural por rayos X de monocristal del Compuesto 109

Se cultivaron cristales de compuesto **109** mediante evaporación lenta de una solución de 5 mg/ml en diclorometano y metanol. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K (l=1,5478) y un detector CPAD. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso del paquete de programas SHELX (Sheldrick, GM, Acta Cryst., (2008) A64, 112-122.) Se determinó que la estructura absoluta estaba correctamente asignada mediante dispersión anómala con un parámetro de flack refinado de 0,11(5). Se realizó un análisis adicional de Bijvoet mediante el uso de PLATON lo que produjo estadísticas bayesianas consistentes con la asignación correcta de la estructura absoluta, P2(verdadero) = 1,000 P3(verdadero) = 1,000 P3(rac-twin) = $0{,}2*10^{-12}$ P3(falso) = $0{,}2*10^{-85}$. (Spek, A.L., Acta Cryst., (2009) D65, 148-155). Los datos cristalográficos se resumen en la Tabla 7.

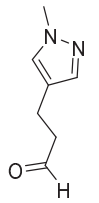
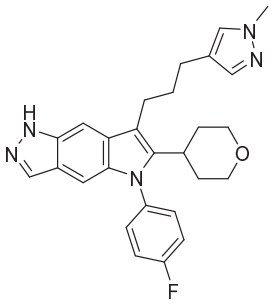
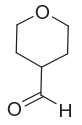
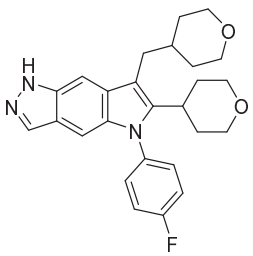
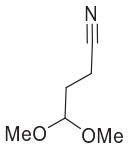
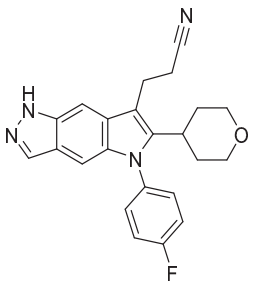
Tabla 7. Refinamiento de estructura y datos de cristal para el Compuesto 109

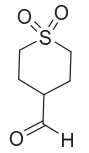
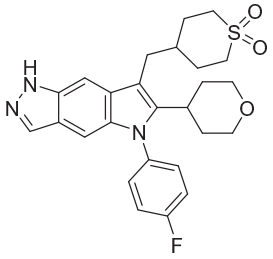
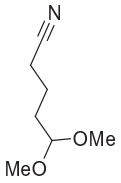
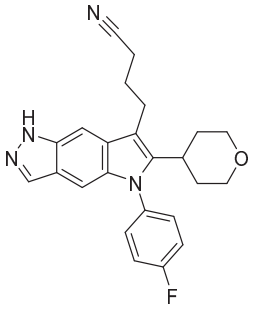
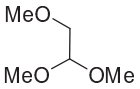
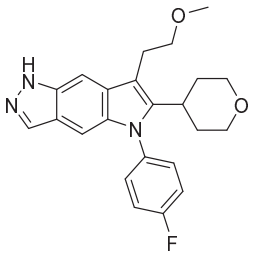
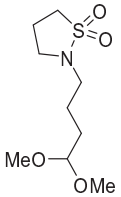
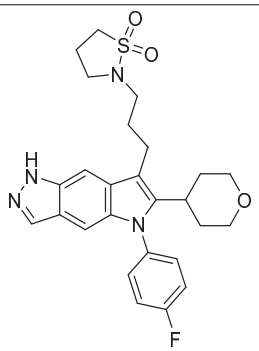
Fórmula empírica	$C_{56}\,H_{56}\,F_2\,N_6\,O_6$	
Peso de la fórmula	947,06	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Triclínico	
Grupo espacial	P1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 13,0131(3) Å	α= 94,6870(10)°.
	b = 13,3927(3) Å	β= 97,2570(10)°.
	c = 16,2347(4) Å	γ = 102,3450(10)°.
Volumen	2724,52(11) Å3	
Z	2	
Densidad (calculada)	1,154 Mg/m3	
Bondad de ajuste en F2	1,030	
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0493, wR2 = 0,1325	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0555, wR2 = 0,1411	
Parámetro de estructura absoluta	0,11(5)	

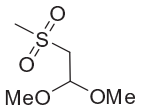
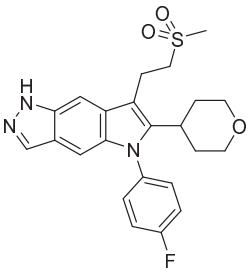
Compuesto 144-151

Los compuestos ***144-151*** (Tabla 7) se prepararon a partir de **S7** y el aldehído o acetal correspondiente mediante alquilación reductora, seguido de eliminación de Cbz, como se describió para la preparación del compuesto **16** o **33**. En estos ejemplos, se usaron $MePh_2SiH$ y $MeSO_3H$ en la etapa de alquilación reductora. El grupo Cbz se eliminó con Pd/C y formiato de amonio.

Tabla 7. Método de Preparación, estructura y datos fisicoquímicos del compuesto 144-151

Compuesto	Aldehído o acetal	Producto	**RMN ^{1}H**; LC ***m/z*** $[M+H]^+$. **Anotación de estructura**
144[1]			RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 5H), 7,31 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,17 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,60 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,82 (qd, *J* = 12,9, 6,4 Hz, 2H), 1,64 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 458,18 $[M+H]^+$.
145[1]			RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,08 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,43 - 3,32 (m, 4H), 3,07 (tt, *J* = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,15 - 1,89 (m, 3H), 1,69 (m, 4H), 1,58 - 1,41 (m, 2H). LCMS *m/z* 434,15 $[M+H]^+$.
146[1]			RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 3,85 (dd, *J* = 11,4, 3,9 Hz, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,70 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 389,23 $[M+H]^+$.

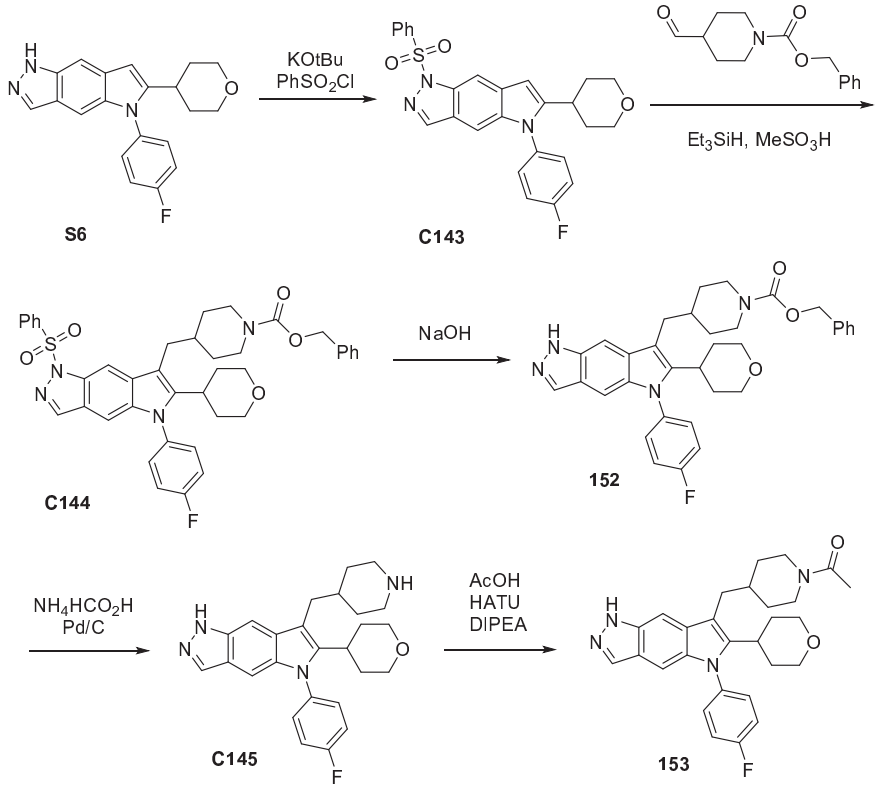
147[1]			RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-D_4) δ 8,14 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 4H), 7,09 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 4,2 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 3H), 3,06 - 2,98 (m, 2H), 2,96 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 3H), 2,05 - 1,87 (m, 4H), 1,71 (d, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS m/z 482,11 $[M+H]^+$.
148[1]			RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4)δ 8,06 (s, 1H), 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 5H), 7,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,6, 4,2 Hz, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 2H), 3,01 (tt, J = 12,5, 3,6 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,13 - 1,96 (m, 4H), 1,78 - 1,67 (m, 2H). LCMS m/z 403,23 $[M+H]^+$.
149[1]			RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,62 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 3,86 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,21 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 2H), 1,67 (d, J = 12,8 Hz, 2H). LCMS m/z 394,2 $[M+H]^+$.
150[1]			RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 3,86 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 2H), 3,29 - 3,17 (m, 6H), 3,09 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,91 (m, 3H), 2,27 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,67 (d, J =

			12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 497,15 $[M+H]^+$.
151[1]			RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4)δ 8,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,29 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 11,6, 4,2 Hz, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,40 - 3,31 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,00 (tt, *J* = 12,6, 3,6 Hz, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,76 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 442,16 $[M+H]^+$.

1. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: Columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micras). Gradiente: MeCN en H_2O con ácido trifluoroacético al 0,1 %

Compuesto 152 y 153

*4-[[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (**152**) y 1-[4-[[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]-1-piperidil]etanona (**153**)*



*Etapa 1. Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol (**C143**)*

A una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **S6** (10 g, 29,8 mmol) en THF (120 ml) a 0 ºC se le añadió KOtBu (4,2 g, 37,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (4,4 ml, 34,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC, y después durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla se concentró *al vacío*, y después se añadieron NH_4Cl saturado y CH_2Cl_2. La capa orgánica se separó y se secó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: CH_2Cl_2 al 0-60 % en EtOAc) proporcionó el producto como un sólido blanco, que contenía alrededor del 5 % de **S6** (11,8 g, 83 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,38 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 2H), 7,57 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,15 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 2H), 3,37 (td, J = 11,8, 2,3 Hz, 2H), 2,82 (ddt, J = 11,5, 8,0, 3,9 Hz, 1H), 1,98 - 1,70 (m, 5H). LCMS *m/z* 476,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 4-[[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (**C144**)*

Se preparó 4-[[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo a partir de **C143** y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo mediante el uso del método de acoplamiento reductor descrito para la preparación del compuesto **33**. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto**.** 4-[[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (168,1 mg, 77 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (dt, *J* = 21,7, 7,9 Hz, 6H), 7,40 - 7,27 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,09 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,24 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,91 - 2,65 (m, 4H), 1,91 - 1,58 (m, 7H), 1,39 - 1,26 (m, 2H). LCMS *m/z* 707,03 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 4-[[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (**152**)*

Se cargó un vial con 4-[[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil) -6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo **C144** (160 mg, 0,23 mmol) y se disolvió en THF (3,2 ml) y MeOH (1,6 ml). Se añadió NaOH (1,36 ml de 1 M, 1,4 mmol) y la reacción se calentó hasta 50 ºC durante 90 minutos. Se evaporó el solvente y se suspendió el residuo en agua (5 ml). Se añadió HCl (1,36 ml de 1 M, 1,4 mmol) para neutralizar la reacción. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micras). Gradiente: MeCN al 10-100 % en H_2O con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto como un sólido blanco. 4-[[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (96,6 mg, 65 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,57 (s, 1H),

7,94 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 4H), 7,40 - 7,31 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,04 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,83 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,23 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,07 - 2,93 (m, 1H), 2,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 4H), 1,81 - 1,57 (m, 7H), 1,35 - 1,27 (m, 2H). LCMS *m/z* 567,16 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-7-(4-piperidilmetil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C145**)*

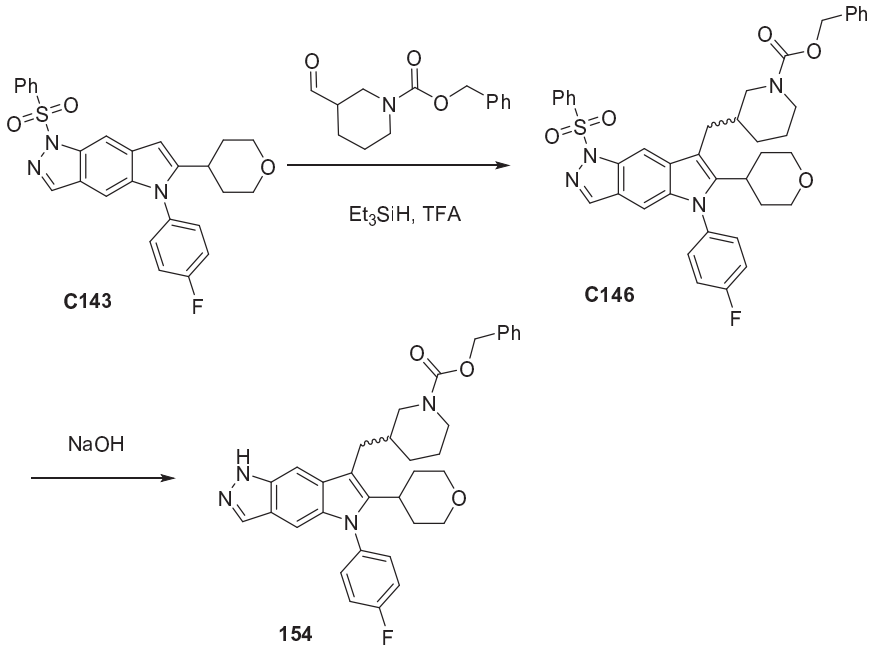
Se cargó un vial de centelleo de 20 ml con 4-[[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (90 mg, 0,14 mmol), paladio sobre carbono (64 mg, 0,60 mmol) y formiato de amonio (120 mg, 1,90 mmol). Se añadió MeOH (2 ml) y el vial se selló y se calentó hasta 60 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción se pasó a través de un tapón de Celite® y el filtro se lavó con exceso de MeOH. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto**.** El producto deseado se obtuvo como un sólido blanquecino. 5-(4-fluorofenil)-7-(4-piperidilmetil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol (52,5 mg, 85 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 5H), 6,95 (s, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 3,28 - 3,16 (m, 4H), 2,99 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 4H), 1,64 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,54 - 1,38 (m, 2H). LCMS *m/z* 433,16 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de 1-[4-[[5- +(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]-1-piperidil] +etanona (**153**)*

Se cargó un vial de 1 dram con 5-(4-fluorofenil)-7-(4-piperidilmetil) -6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C145** (8 mg, 0,02 mmol) y se disolvió en DMF (350 µl). Se añadieron AcOH (1,1 µl, 0,02 mmol) y DIPEA (3,4 µl, 0,02 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 ºC. Se añadió HATU (8 mg, 0,02 mmol) y se dejó agitar la reacción a 0 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante SFC para producir el producto. 1-[4-[[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il] metil]-1-piperidil]etanona (2,0 mg, 22 %). LCMS *m/z* 475,14 $[M+H]^+$.

Compuesto 154

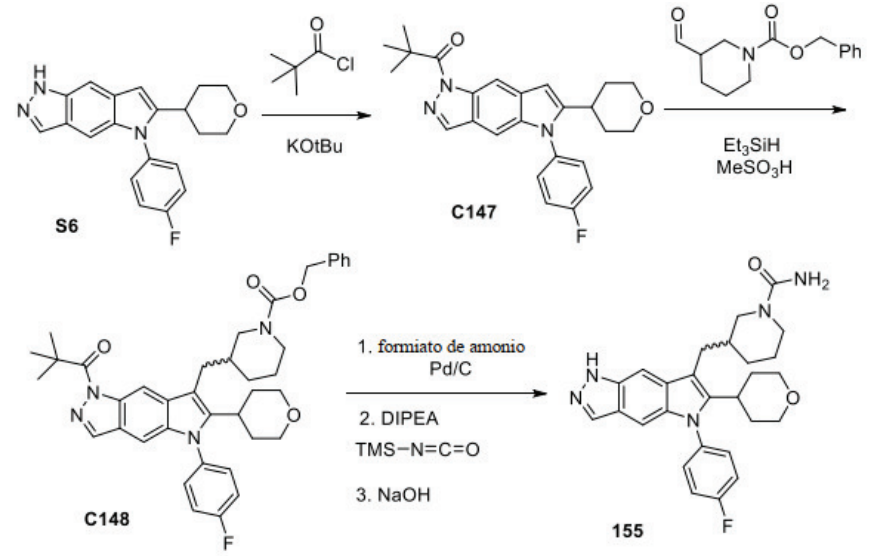
*3-[[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (**154**)*



El compuesto **154** se preparó mediante acoplamiento reductor de (**C143**) con 3-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo, y después se hidrolizó con NaOH para eliminar el grupo fenilsulfonilo mediante el uso del método como se describió para la preparación del compuesto **152**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 - 7,04 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 5,09 - 4,86 (m, 2H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 3,86 - 3,71 (m, 2H), 3,29 - 3,14 (m, 2H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 2,87 - 2,62 (m, 4H), 1,96 - 1,48 (m, 7H), 1,40 - 1,28 (m, 2H). LCMS *m/z* 567,21 $[M+H]^+$.

Compuesto 155

*3-[[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il] metil]piperidin-1-carboxamida (**155**)*



*Etapa 1. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f] indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **(C147)***

A un vial que contenía 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **S6** (10 g, 29,8 mmol) se le añadió THF (320 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 ºC en un baño de hielo. Se añadió KOtBu (7,39 g, 65,9 mmol) y se dejó agitar la mezcla durante cinco minutos. Se añadió gota a gota cloruro de 2,2-dimetilpropanoílo (14,5 ml, 117,9 mmol), lo que dio una solución amarillo/marrón y la mezcla se dejó agitar a 0 ºC durante 1 hora. Se añadieron agua (200 ml) y diclorometano (250 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano adicional (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se eliminó el solvente. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-5 % en heptano) proporcionó el producto. 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (10,7 g, 83 %). RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,69 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,4, 4,9 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,01 (dd, *J* = 12,0, 4,1 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 1,89 (qd, *J* = 12,2, 4,1 Hz, 2H), 1,78 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,61 (d, *J* = 1,3 Hz, 9H). LCMS *m/z* 420,34 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 3-[[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (**C148**)*

Se cargó un vial de centelleo de 20 ml con 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C147** (260 mg, 0,61 mmol) y 3-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (641 mg, 2,6 mmol). Se añadieron diclorometano (3 ml) seguido de Et_3SiH (360 µl, 2,3 mmol) y ácido metanosulfónico (73 µl, 1,13 mmol). El vial se selló y se colocó en un bloque calefactor a 50 ºC y se calentó durante toda la noche. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ sat. y se pasó a través de un separador de fases para recolectar la fase orgánica. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto**.** 3-[[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (363,8 mg, 90 %). LCMS *m/z* 651,18 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-(3-piperidilmetil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

Se cargó un vial de centelleo de 20 ml con 3-[[1- (2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo **C148** (363 mg, 0,55 mmol), paladio sobre carbono (340 mg, 3,2 mmol) y formiato de amonio (430 mg, 6,82 mmol). Se añadió MeOH (5 ml) y el vial se selló y se calentó hasta 60 ºC durante 10 minutos. La mezcla de reacción se pasó a través de un tapón de Celite® y el filtro se lavó con exceso de MeOH. El solvente se evaporó y el material crudo se recogió en un mínimo de DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 % en una columna C18 de oro de 15,5 g. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco. 1-[5-(4-fluorofenil)-7-(3-piperidilmetil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f] indazol-1-il]-2,2-

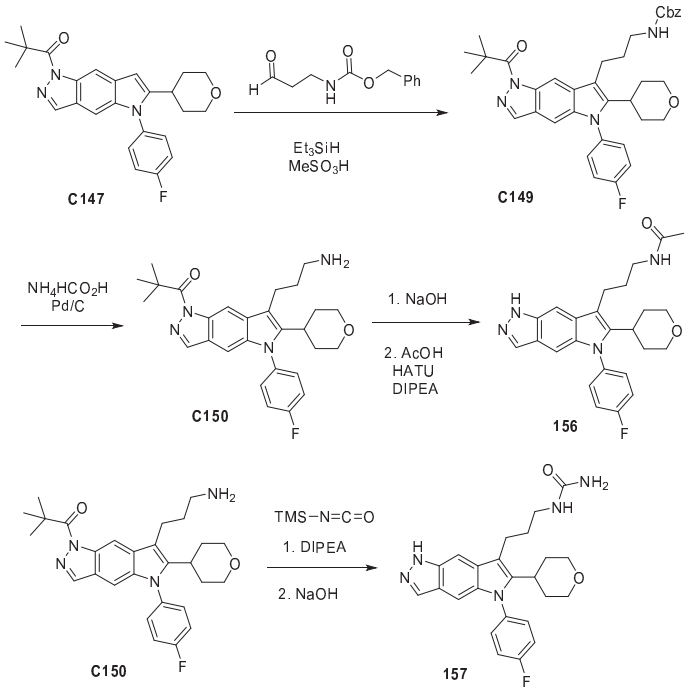
dimetil-propan-1-ona (215,4 mg, 76 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,26 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,21 - 3,00 (m, 4H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 4H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,41 - 1,29 (m, 1H). LCMS *m/z* 517,17 $[M+H]^+$.

*Etapa 4 & 5. Síntesis de 3-[[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]metil]piperidina-1-carboxamida (**155**)*

Se cargó un vial con 1-[5-(4-fluorofenil)-7-(3-piperidilmetil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (11 mg, 0,021 mmol) y se disolvió en diclorometano (500 µl). Se añadieron DIPEA (4,1 µl, 0,02354 mmol) e isocianato(trimetil)silano (3,2 µl, 0,024 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el solvente y se disolvió el residuo en THF (240 µl) y MeOH (120 µl). Se añadió NaOH (126 µl de 1 M, 0,13 mmol) y la reacción se calentó hasta 50 ºC durante 30 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se suspendió en HCl (126 µl de 1 M, 0,13 mmol). El material crudo se recogió en un mínimo de DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,2 % en una columna C18 de oro de 15,5 g. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanquecino. 3-[[5- (4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]metil] piperidin-1-carboxamida (5,5 mg, 49 %). LCMS *m/z* 476,13 $[M+H]^+$.

Compuesto 156 y Compuesto 157

*N-[3-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] propil]acetamida (**156**) y 3-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propilurea (**157**)*



Etapa 1. Síntesis de N-[3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propilo]carbamato de bencilo ***(C149)***

Se cargó un vial de 1 dram con 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C147** (147 mg, 0,34 mmol) y N-(3-oxopropil)carbamato de bencilo (290 mg, 1,4 mmol). Se añadió diclorometano (1,5 ml), seguido de Et_3SiH (190 µl, 1,2 mmol) y ácido metanosulfónico (50 µl, 0,77 mmol). El vial se selló y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ sat., y la mezcla se pasó a través de un separador de fases para recolectar la fase orgánica. El solvente se evaporó y el material crudo se disolvió en un mínimo de DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) para producir el producto. N-[3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]propil]carbamato de bencilo (101,0 mg, 44 %) RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 5H), 7,40 - 7,26 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 3,28 - 3,14 (m, 4H), 2,98 - 2,84 (m, 3H), 1,96 - 1,78 (m, 4H), 1,72 - 1,64 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). LCMS *m/z* 611,17 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de 1-[7-(3-aminopropil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f] indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona ***(C150)***

Se cargó un vial de 20 ml con N-[3-[1-(2,2-dimetilpropanoil) -5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propilo]carbamato de bencilo **C149** (100 mg, 0,16 mmol), paladio (122 mg, 1,15 mmol) y formiato de amonio (123 mg, 1,95 mmol). Se añadió MeOH (4 ml) y el vial se selló y se calentó hasta 60 ºC durante 10 minutos. La mezcla de reacción se pasó a través de un tapón de Celite® y el filtro se lavó con exceso de MeOH.

El solvente se evaporó y el material crudo se recogió en un mínimo de DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gradiente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %). 1-[7-(3-aminopropil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (52,9 mg, 67 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,42 - 8,34 (m, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 3,24 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,05 - 2,87 (m, 5H), 1,99 - 1,82 (m, 4H), 1,68 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H). LCMS *m/z* 477,16 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de N-[3-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]propil] acetamida ***(156)***

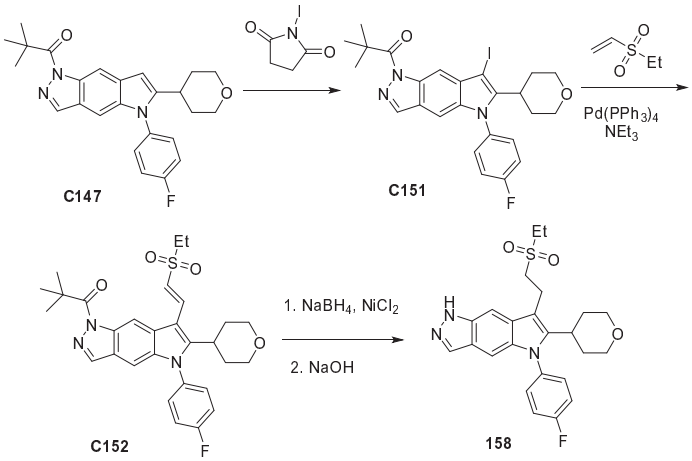
Se cargó un vial con 1-[7-(3-aminopropil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C150** (6 mg, 0,013 mmol) y se disolvió en DMF (300 µl). Se añadieron AcOH (1 µl, 0,018 mmol) y DIPEA (2,4 µl, 0,014 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 ºC. Se añadió HATU (6 mg, 0,016 mmol) y se dejó agitar la reacción a 0 ºC durante 30 minutos. Se añadió directamente NaOH (75 µl de 1 M, 0,08 mmol) a la mezcla de reacción, que se calentó hasta 50 ºC. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto**.** N-[3-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] propil]acetamida (3,0 mg, 54 %). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,24 - 8,10 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 3,42 - 3,31 (m, 4H), 3,02 - 2,89 (m, 3H), 2,12 - 1,88 (m, 7H), 1,71 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 435,14 $[M+H]^+$.

Etapa 4. Síntesis de 3-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]propilurea ***(157)***

Se cargó un vial con 1-[7-(3-aminopropil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C150** (7,4 mg, 0,015 mmol) y se disolvió en diclorometano (300 µl). Se añadieron DIPEA (3 µl, 0,017 mmol) e isocianato(trimetil)silano (2,3 µl, 0,02 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en THF (160 µl), MeOH (80 µl) y se añadió NaOH (92 µl de 1 M, 0,09 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 30 minutos. Se evaporó el solvente y se suspendió el residuo en HCl (92 µl de 1 M, 0,09 mmol). La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto**.** 3-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propilurea (4,0 mg, 57 %). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,27 - 8,10 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 3,03 - 2,86 (m, 3H), 2,15 - 1,88 (m, 6H), 1,71 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 435,99 $[M+H]^+$.

Compuesto 158

7-(2-etilsulfoniletil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo [2,3-f]indazol ***(158)***



Etapa 1. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo [2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona ***(C151)***

Se preparó 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C147** a partir de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (10,67 g, 25,4 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto **1**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-5 % en heptano), trituración con heptano proporcionó un sólido marrón que contenía succinimida. Se añadió agua (250 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se lavó el sólido con un exceso de agua. El sólido se disolvió en diclorometano (250 ml) y se lavó con agua (250 ml). Las fases se separaron con un separador de fases y la fase orgánica se concentró para proporcionar el producto. 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (11,744 g, 84 %). RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,63 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 4,04 (dd, *J* = 11,7, 4,2 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,07 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,43 (qd, *J* = 12,5, 4,3 Hz, 2H), 1,62 (s, 9H). LCMS *m/z* 546,33 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de 1-[7-[(E)-2-etilsulfonilvinil]-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona ***(C152)***

1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C151** (100 mg, 0,17 mmol) y Pd $(PPh_3)_4$ (20 mg, 0,017 mmol) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (1600 µl). A continuación, se añadieron 1-vinilsulfoniletano (40 µl, 0,38 mmol) y Et_3N (90 µl, 0,65 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 120 ºC µW durante 20 minutos. Se añadieron agua y diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases, se combinaron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-70 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto**.** 1-[7-[(E)-2-etilsulfonilvinil]-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo [2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (63,0 mg, 65 %). LCMS *m/z* 538,09 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 7-(2-etilsulfoniletil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol ***(158)***

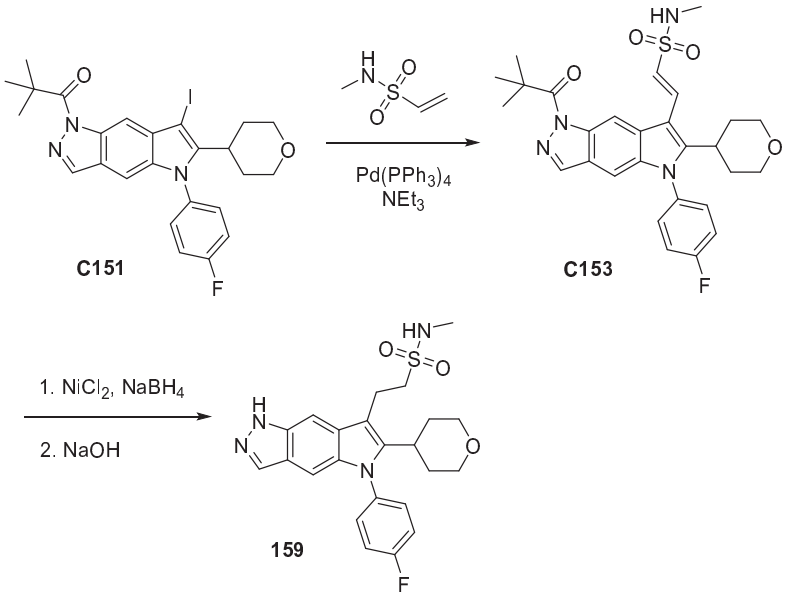
Parte A. A una suspensión de $NiCl_2$ (32,54 mg, 0,25 mmol) en MeOH (2 ml), se añadió $NaBH_4$ (9,5 mg, 0,25 mmol) mientras estaba en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió lentamente una suspensión de 1-[7- [(E)-2-etilsulfonilvinil]-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C152** (45 mg, 0,08 mmol) en MeOH (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una cantidad adicional de borohidruro de sodio (9,5 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. La reacción se inactivó con agua, se filtró y se concentró. Se añadieron agua y diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases, se combinaron y se concentraron *al vacío*.

El crudo se usó tal cual en la siguiente etapa. 1-[7-(2-etilsulfoniletil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona LCMS *m/z* 540,16 $[M+H]^+$.

Parte B. El crudo de la parte A se suspendió en EtOH (0,75 ml). A continuación, se añadió una solución acuosa de NaOH (250 µl de 1 M, 0,25 mmol) y la reacción se calentó a 50 ºC durante 2 horas. Se añadieron agua y diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases, se combinaron y se concentraron *al vacío*. Se obtuvo un sólido blanco, 7-(2-etilsulfoniletil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (5,2 mg, 13 %). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,96 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,25 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 11,5, 4,2 Hz, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 4H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 3,19 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,76 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS *m/z* 456,06 $[M+H]^+$.

Compuesto 159

2-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-N-metil-etanosulfonamida ***(159)***



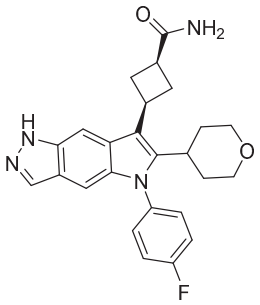
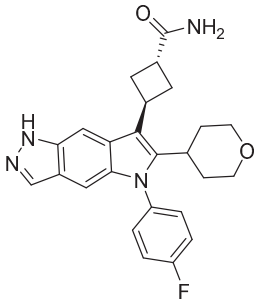
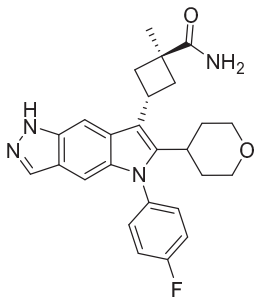
El compuesto **159** se preparó a partir de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona mediante el uso del método descrito para la preparación de **158**. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: Columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micras). Gradiente: MeCN en H_2O con ácido trifluoroacético al 0,1 %. A continuación, el producto se trituró con una mezcla de heptano:diclorometano (8:2) para producir el producto. 2-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-N-metil-etanosulfonamida (6,1 mg, 11 %). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 4H), 7,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,7, 4,1 Hz, 2H), 3,45 - 3,32 (m, 6H), 3,03 - 2,89 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,07 (qd, J = 12,6, 4,4 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 13,2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 457,1 $[M+H]^+$.

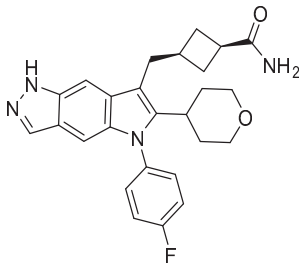
Compuestos 160-163

Los compuestos **160-163** (Tabla 8) se prepararon a partir de los ácidos correspondientes mediante el acoplamiento HATU con amoniaco mediante el uso del método de amida primaria estándar descrito.

Procedimiento Estándar de Formación de Amidas Primarias: Se suspendieron ácido carboxílico (5 mg) y HATU en DMF (0,3 ml), después se añadió DIPEA seguido de una solución acuosa de NH_3. La reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron agua y diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases, se combinaron y se concentraron. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: Columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micras). Gradiente: MeCN en H_2O con ácido fórmico al 0,2 %.

Tabla 8. Método de Preparación, estructura y datos fisicoquímicos del compuesto 160-163

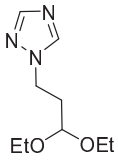
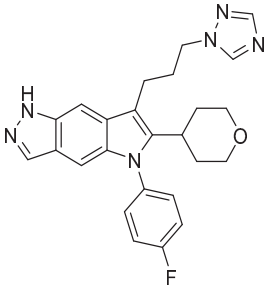
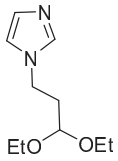
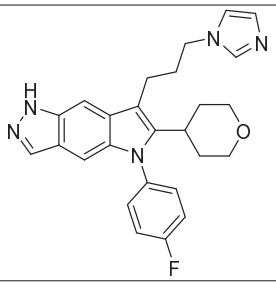
Compuesto	Material de Partida Ácido	Producto	**RMN ^{1}H**; LC ***m/z*** $[M+H]^+$. **Anotación de estructura**
160	**A partir de 112**		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)δ 12,77 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 - 6,72 (m, 1H), 3,96 (q, J = 9,3 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 11,5, 4,0 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,11 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (d, J = 12,8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 433,34 $[M+H]^+$.
161	**A partir de** 113		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,63 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,88 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,19 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,93 (q, J = 10,2 Hz, 2H), 2,78 (m, 1H), 1,89 (q, J = 12,7, 12,2 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 13,0 Hz, 2H). CH_2 de ciclobutilo se solapa con el pico DMSO. LCMS *m/z* 433,39 $[M+H]^+$.
162	**A partir de** 114		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,59 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 3H), 3,18 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,63 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,59 (s, 3H). LCMS *m/z* 447,38 $[M+H]^+$.

163	**A partir de** 117		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,61 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,85 (dd, J = 10,8, 3,8 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,07 - 2,88 (m, 3H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,15 (q, J = 8,8, 8,1 Hz, 2H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,83 (q, J = 12,1, 11,4 Hz, 2H), 1,65 (d, J = 12,8 Hz, 2H). Un CH ciclobutilo se solapa con el pico de agua. LCMS *m/z* 447,38 $[M+H]^+$.

Compuesto 164-165

Los compuestos **164-165** (Tabla 9) se prepararon a partir de **S7** y el acetal correspondiente como se describió para la preparación del compuesto **16** o **33**. En estos ejemplos, se usaron $MePh_2SiH$ y $MeSO_3H$ en el acoplamiento reductor. El grupo Cbz se eliminó mediante hidrogenación por transferencia con Pd/C y formiato de amonio.

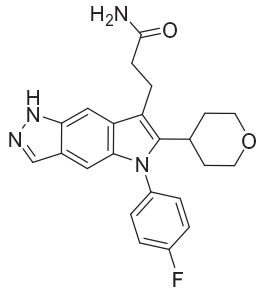
Tabla 9. Método de preparación, estructura y datos fisicoquímicos del compuesto 164-165

Compuesto	**Aldehído o acetal**	**Producto**	**RMN ^{1}H**; LC ***m/z*** $[M+H]^+$. **Anotación de estructura**
164			RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 4H), 7,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 3H), 2,38 - 2,25 (m, 2H), 1,93 (qd, J = 12,7, 4,4 Hz, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 2H). LCMS *m/z* 445,31 $[M+H]^+$.
165			RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,28 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,25 (td, J = 11,8, 1,9

			Hz, 2H), 3,01 - 2,79 (m, 3H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 1,90 (qd, J = 12,7, 4,4 Hz, 2H), 1,73 - 1,57 (m, 2H). LCMS *m/z* 444,32 $[M+H]^+$

Compuesto 166

3-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanamida ***(166)***

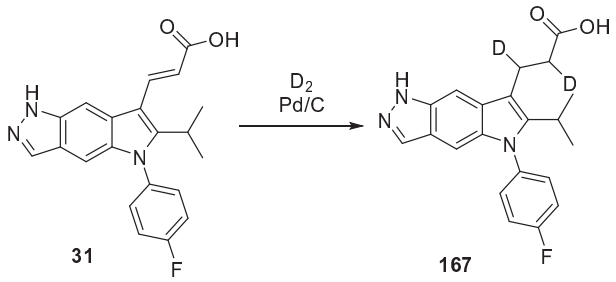


El compuesto **166** se preparó a partir del compuesto **107** mediante el acoplamiento de HATU de acuerdo con el procedimiento estándar de formación de amidas primarias descrito para la preparación de los compuestos ***160-163***.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,22 (t, J = 11,6 Hz, 3H), 3,11 (dd, J = 10,0, 6,5 Hz, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,00 - 1,78 (m, 2H), 1,67 (d, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 407,33 $[M+H]^+$.

Compuesto 167

Ácido 2,3-dideuterio-3-[5(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]propanoico ***(167)***



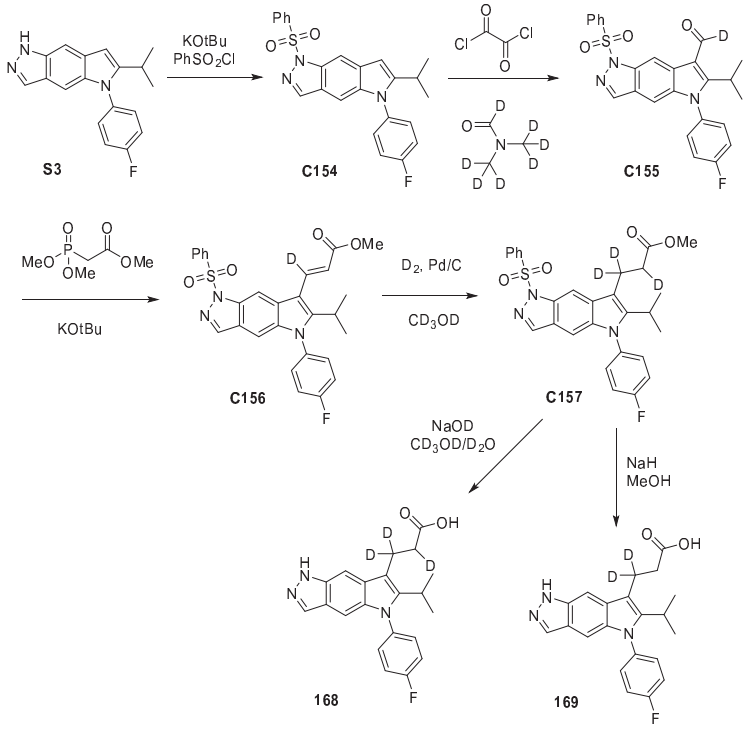
Etapa 1. Síntesis de ácido 2,3-dideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(167)***

El compuesto **31** (30 mg, 0,083 mmol) se añadió a un matraz de botella redonda, en el que se añadió Pd sobre carbón (9 mg, 0,008 mmol) en atmósfera de N_2, seguido de la adición de EtOAc (5 ml) y Metanol-d_4 (4 ml). Un adaptador de tres vías con un lado conectado a un globo de D_2 se añadió a la botella redonda, y se agotó el sistema con vacío y se volvió a llenar con D_2, se repitió tres veces y la mezcla se agitó en globo de D_2 a temperatura ambiente

durante 4 h. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOAc y metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: Columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micras). Gradiente: MeCN en H_2O con ácido fórmico al 0,2 %. Ácido 2,3-dideuterio-3- [5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (15,1 mg, 48 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H), 12,43 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,01 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,54 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 368,12 $[M+H]^+$.

Compuesto 168 y 169

*Ácido 2,3,3-trideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]propanoico (**168**) y ácido 3,3-dideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**169**)*



*Etapa 1. Síntesis de [1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo [2,3-f] indazol-7-il]-deuterio-metanona **(C155)***

Se añadió 1-deuterio-N, N-bis(trideuteriometil)formamida (2,22 ml, 28,53 mmol) a una solución agitada de $(COCl)_2$ (2,22 ml de 2 M, 4,440 mmol) a 0 ºC. La suspensión blanca se agitó a 0 ºC. durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol **C154** (1 g, 2,30 mmol) en diclorometano (10 ml). La suspensión se disolvió lentamente para formar una solución roja y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después durante 1 hora adicional. La solución ámbar se basificó con $NaHCO_3$ sat. (50 ml) y se diluyó con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida.

El producto crudo se suspendió en 10 ml de MTBE y se filtró. La torta de filtración se secó a alto vacío durante toda la noche para dar [1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-deuterio-metanona (926 mg, 86 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,74 - 7,62 (m, 3H), 7,62 - 7,47 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,20 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 463,17 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de metil (E)-3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-deuterio-prop-2-noato ***(C156)***

A 0 °C, se añadió KOtBu (3,91 ml de 1 M, 3,910 mmol) a una solución de 2-dimetoxifosforilacetato de metilo (717 µl, 4,43 mmol) en THF (12 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se volvió blanca y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de [1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-deuterio-metanona **C155** (926 mg, 1,97 mmol) en THF (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 18 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El crudo se suspendió en MeCN, se filtró y se secó en el horno de vacío durante todo el fin de semana para dar (E)-3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-deuterio-prop-2-enoato de metilo (594 mg, 57 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 2H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,71 - 7,44 (m, 7H), 7,27 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,21 - 3,09 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 519,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-2,3,3-trideuterio-propanoato de metilo ***(C157)***

Se añadió Pd/C al 10 % (128 mg, 0,12 mmol) en atmósfera de nitrógeno a un matraz de fondo redondo. El Pd/C se humedeció con acetato de etilo y se añadió una solución de (E)-3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-deuterio-prop-2-enoato de metilo **C156** (594 mg, 1,13 mmol) en EtOAc (11 ml) y trideuterio(deuteriooxi)metano (11 ml). Se añadió al matraz un adaptador de tres vías con un lado conectado con un globo de deuterio. El sistema se evacuó y se rellenó con D_2. El ciclo se repitió tres veces y la mezcla se agitó en globo de D_2 a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador se separó por filtración sobre una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOAc y metanol. El filtrado se concentró para producir el producto. 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]-2,3,3-trideuterio-propanoato de metilo (550 mg, 91 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,16 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,56 - 7,39 (m, 6H), 7,13 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,04 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 523,25 $[M+H]^+$.

Etapa 4. Síntesis de ácido 2,3,3-trideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(168)***

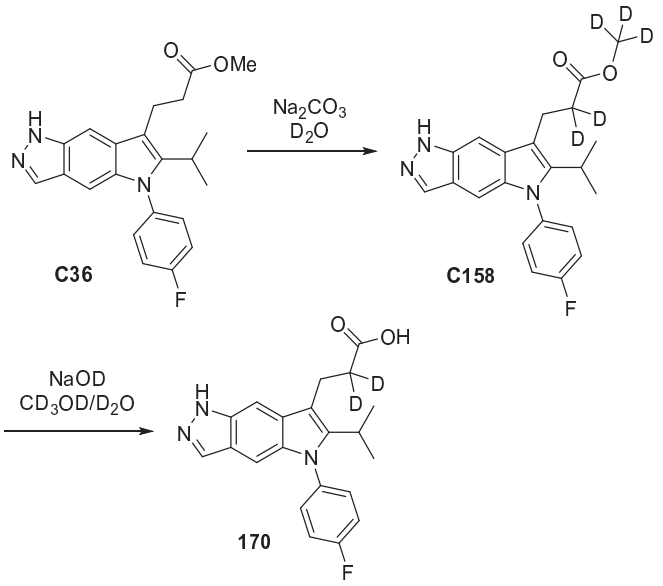
3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]-2,3,3-trideuteriopropanoato **C157** (70 mg, 0,13 mmol) se disolvió en trideuterio(deuteriooxi)metano (1,5 ml) y THF (1,5 ml). Se añadió D_2O (0,5 ml) y [^{2}H]O (sal de sodio) (135 µl de 40 % p/v, 1,317 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 65 ºC. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. Se añadieron D_2O (1 ml) y 2 ml de DMSO-d_6. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con ácido trifluoacético al 0,1 %) proporcionó el producto**.** ácido 2,3,3-trideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (Sal de acetato trifluoroacético) (35,3 mg, 61 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,61 (s, 2H), 7,95 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,01 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 369,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5. Síntesis de ácido 3,3-dideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(169)***

3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]-2,3,3-trideuterio-propanoato de metilo **C157** (59 mg, 0,11 mmol) y una barra de agitación se añadieron a un vial de 30 ml seguido de metanol (3,3 ml). Se añadió hidruro de sodio (28 mg, 0,70 mmol) y la reacción se purgó el vial con nitrógeno y se selló. La reacción se calentó a 70 ºC durante toda la noche, después se concentró hasta la sequedad. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con TFA al 0,1 %) proporcionó el producto. ácido 3,3-dideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (Ácido Trifluoroacético (0,5)) (13,0 mg, 27 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 2H), 7,95 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,01 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,57 (s, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 368,21 $[M+H]^+$.

Compuesto 170

Ácido 2,2-dideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]propanoico ***(170)***



Etapa 1. Síntesis de 2,2-dideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]propanoato de trideuteriometilo ***(C158)***

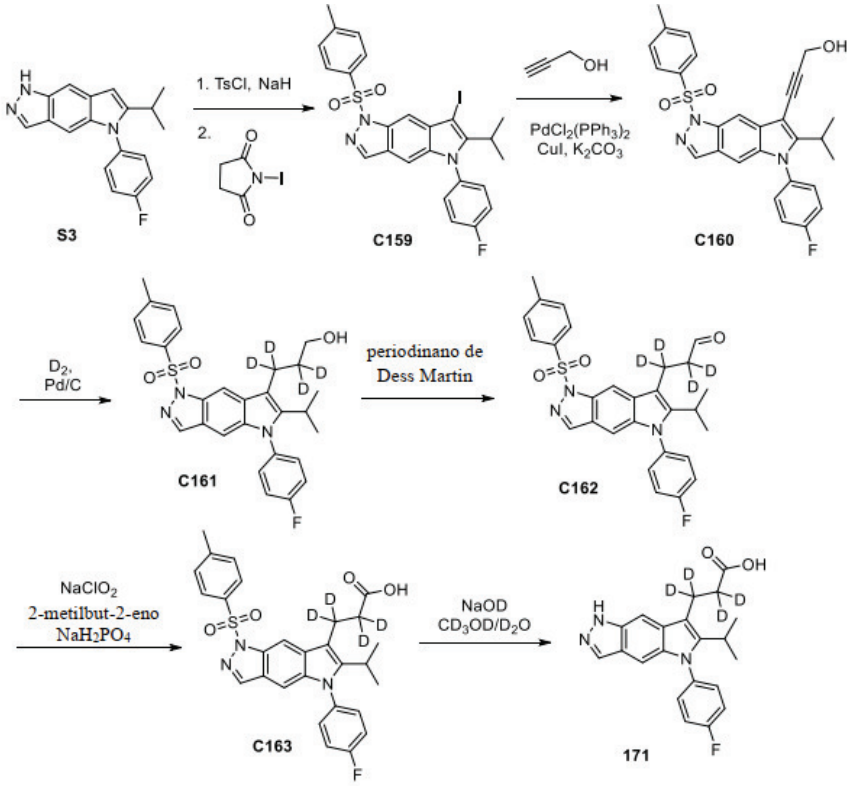
3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de metilo **C36** (22,9 mg, 0,06 mmol) y Na_2CO_3 (30 mg, 0,28 mmol) se pesaron en un vial de 4 ml y se añadió una barra de agitación. Se añadió trideuterio(deuteriooxi)metano (1,5 ml) y se purgó con nitrógeno. El vial de reacción se selló y se calentó durante toda la noche a 70 ºC. La mezcla se concentró *al vacío,* después se diluyó con diclorometano (24 ml) y se lavó con D_2O (10 ml). El subproducto saponificado permaneció en la capa de agua lo que dejó el producto en la capa orgánica. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta la sequedad para dar 2,2-dideuterio-3-[5-(4-fluorofenil) -6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de trideuteriometilo (15,6 mg, 66 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,61 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 3,15 (s, 2H), 3,01 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 382,43 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de ácido 2,2-dideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico **(170)**

2,2-dideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de trideuteriometilo **C158** (15 mg, 0,04 mmol) se disolvió en metanol (750 µl) y THF (750 µl). Se añadió [^{2}H]O acuoso (sal de sodio) (40 µl de 40 % p/v, 0,4 mmol) y se agitó durante 1 hora a 50 ºC. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. Se añadió D_2O (1 ml) y 2 ml de DMSO-d_6. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: Columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micras). Gradiente: MeCN al 20-100 % en H_2O con ácido fórmico al 0,2 %. Ácido 2,2-dideuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (8,3 mg, 54 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7,93 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 4H), 7,04 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,09 (h, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 368,12 $[M+H]^+$.

Compuesto 171

Ácido 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(171)***



Etapa 1. Síntesis de 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]prop-2-in-1-ol ***(C160)***

Un vial que contiene 5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol **C159** (320 mg, 0,56 mmol), K_2CO_3 (156 mg, 1,13 mmol) y DME (5 ml). El matraz se purgó tres veces con Ar antes de la adición de prop-2-in-1-ol (200 µl, 3,44 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (39 mg, 0,06 mmol) y CuI (23 mg, 0,12 mmol). Se selló el matraz y se agitó la mezcla de reacción a 90 ºC durante toda la noche. Después, la mezcla se concentró y se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Las capas orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron hasta la sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto. 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]prop-2-in-1-ol (44 mg, 16 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,92 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 501,93 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1- (p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propan-1-ol ***(C161)***

Se añadió 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]prop-2-in-1-ol **C160** (45 mg, 0,09 mmol) a un matraz de botella redonda, al cual se añadió Pd sobre carbón al 10 % (aproximadamente 9,7 mg, 0,009 mmol) en atmósfera de nitrógeno, seguido de EtOAc (7,0 ml) y Metanol-d_4 (5,64 ml). Un adaptador de tres vías con un lado conectado con un globo de D_2 se añadió en la botella redonda, agotó el sistema con vacío y rellénelo con D_2, se repitió tres veces y la mezcla se agitó en globo de D_2 a temperatura ambiente durante 4 h. El catalizador se filtró sobre Celite®, se lavó con EtOAc y metanol. Las capas orgánicas se concentraron hasta la sequedad a presión reducida para dar 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propan-1-ol (45 mg, 65 %) que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* 510,24 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanal ***(C162)***

A una solución de 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propan-1-ol **C161** (51 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió periodinano de Dess Martin (47 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se lavó con agua. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto. 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanal (40,7 mg, 81 %). LCMS *m/z* 508,17 $[M+H]^+$.

Etapa 4. Síntesis de ácido 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(C163)***

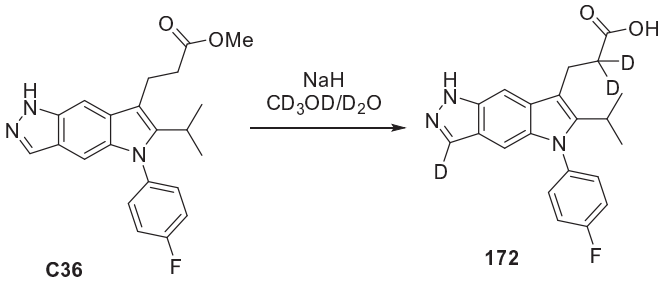
Se añadió NaClO (80 mg, 0,71 mmol) en agua (300 µl) a una mezcla agitada de 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanal **C162** (40,7 mg, 0,08 mmol) y NaH_2PO_4 (80 mg, 0,70 mmol) en terc-butanol (1,4 µl) a temperatura ambiente. A continuación se añadió 2-metilbut-2-eno (200 µl de 2 M, 0,4 mmol) en THF. La mezcla marrón pálida se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución se diluyó con agua y EtOAc, se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: metanol al 0-10 % en diclorometano) proporcionó el producto. ácido 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]propanoico (23 mg, 53 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,31 - 8,25 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 4H), 7,02 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,12 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 524,24 $[M+H]^+$.

Etapa 5. Síntesis de ácido 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(171)***

Se disolvió ácido 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico **C163** (22 mg, 0,04 L mmol) en trideuterio(deuteriooxi)metano (1 ml) y THF (1 ml). Se añadió D_2O (0,2 ml) y [^{2}H]O acuoso (sal de sodio) (44 µl de 40 % p/v, 0,43 mmol) y se agitó durante 1 hora a 65 ºC. La mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida, se disolvió en DMSO/agua y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con TFA al 0,1 %) para producir el producto. ácido 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (sal de trifluoroacetato) (13,7 mg, 61 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,61 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,01 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 370,15 $[M+H]^+$.

Compuesto 172

*Ácido 2,2-dideuterio-3-[3-deuterio-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**172**)*

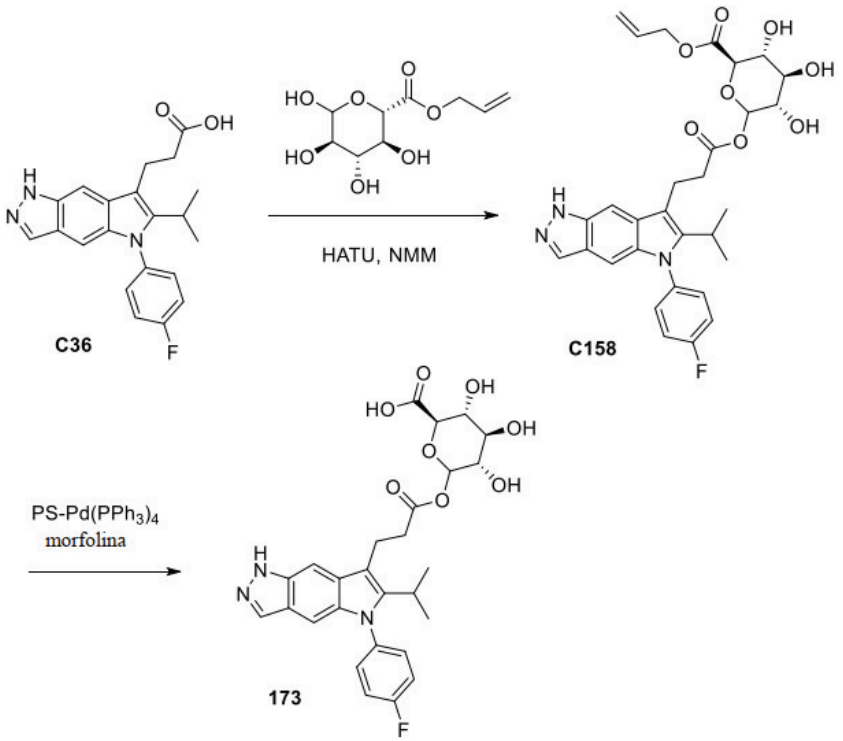


*Preparación de ácido 2,2-dideuterio-3-[3-deuterio-5-(4-fluorofenil) -6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**172**)*

A una solución de 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de metilo **C36** (26 mg, 0,07 mmol) en trideuterio(deuteriooxi)metano (1,5 ml) se le añadió NaH (10 mg, 0,25 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó durante todo el fin de semana a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad y se volvió a tratar con trideuterio(deuteriooxi)metano (1,5 ml). La mezcla se calentó a 70 ºC durante otras 24 horas. Se añadió D_2O (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 70 ºC durante 1 hora. La mezcla se concentró y se sometió a presión reducida. Se diluyó con DMSO-d_6 (1 ml) y D_2O (0,5 ml). La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 20-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto. ácido 2,2-dideuterio-3-[3-deuterio-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (18,8 mg, 75 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-D_6) δ 12,60 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,11 (s, 2H), 3,01 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 369,11 $[M+H]^+$.

Compuesto 173

*Ácido (2S,3S,4S,5R)-6-[3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]propanoiloxi]-3,4-5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico (**173**)*



Etapa 1. Síntesis de (2S,3S,4S,5R)-6-[3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] propanoiloxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxilato de alilo ***(C158)***

Se disolvieron ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] propanoico **C36** (53 mg, 0,14 mmol), (2S,3S,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-carboxilato de alilo (34 mg, 0,15 mmol) y HATU (55 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (1,4 ml). Se añadió NMM (32 µl, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 %. La mezcla se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: MeOH al 0-10 % en diclorometano) proporcionó el producto. (2S,3S,4S,5R)-6-[3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoiloxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxilato de alilo (20,1 mg, 21 %). LCMS *m/z* 582,33 $[M+H]^+$.

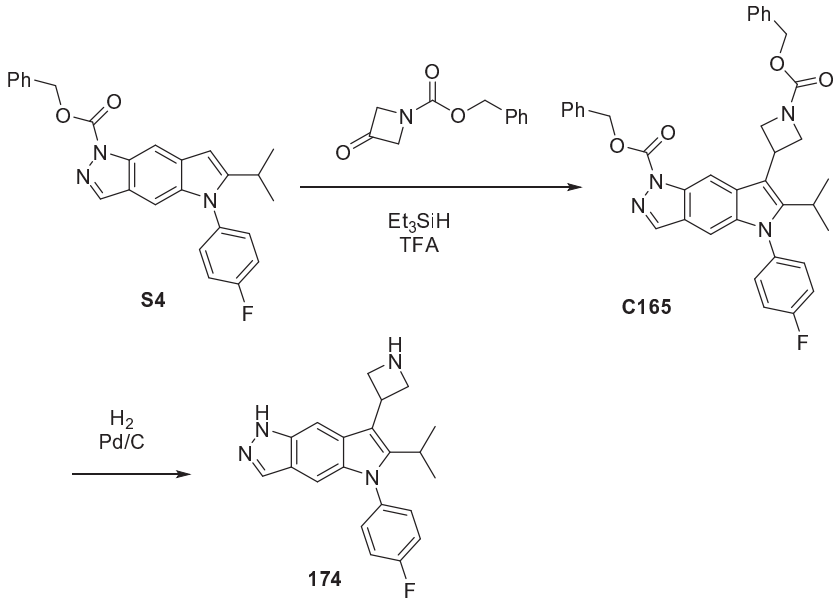
Etapa 2. Síntesis de ácido (2S,3S,4S,5R)-6-[3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoiloxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico ***(173)***

A una solución de (2S,3S,4S,5R)-6-[3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoiloxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxilato de alilo **C158** (194 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (12 ml) a temperatura ambiente se le añadió morfolina (60 µl, 0,69 mmol). La solución se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió PS-PPh_3-Pd (443 mg de 0,11 mmol/g, 0,05 mmol). Se dejó agitar la reacción durante 30 minutos. Se añadió MP-TMT a la mezcla de reacción con unas gotas de metanol para su solubilidad. La mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró *al vacío*. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente:

MeCN al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto. Ácido (2S,3S,4S,5R)-6-[3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]propanoiloxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico (44,3 mg, 25 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,39 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,52 - 5,23 (m, 4H), 3,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,26 - 3,10 (m, 3H), 3,02 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,81 - 2,68 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 542,15 $[M+H]^+$.

Compuesto 174

*7-(azetidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**174**)*

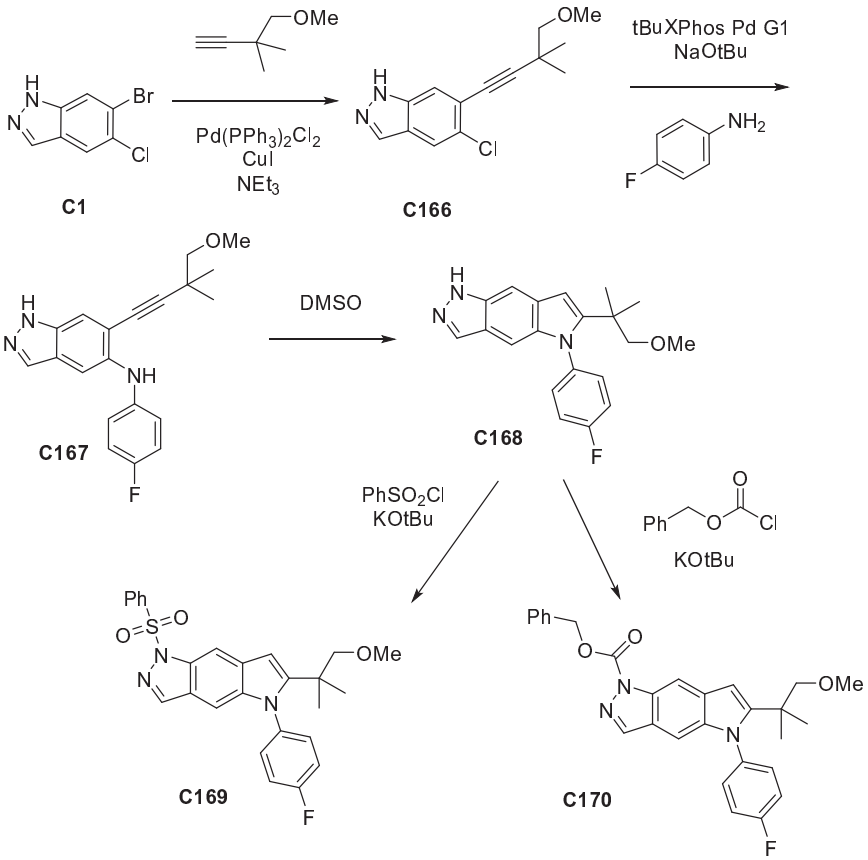


El compuesto **174** se preparó en dos etapas a partir de **S4** por acoplamiento reductor mediante el uso de Et_3SiH y TFA después se eliminó Cbz mediante hidrogenación, como se describió en la preparación del compuesto **32**. 7-(azetidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo [2,3-f]indazol (16 mg, 49 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,64 (s, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 4H), 7,03 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,39 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 2H), 3,95 (dd, J = 9,0, 7,3 Hz, 2H), 2,93 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 349,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 175-183

Los compuestos **175-183** (Tabla 10) se prepararon a partir de **C169** o **C170** (ver esquema) mediante acoplamiento reductor con el acetal o aldehído apropiado, seguido de desprotección del grupo protector fenilsulfonilo o Cbz. Cualquier modificación a este procedimiento se indica en las notas al pie de la tabla.

*Preparación de intermediarios 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil) -6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol **C169** y 5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo **C170***



Etapa 1. Síntesis de 5-cloro-6-(4-metoxi-3,3-dimetil-but-1-inil)-1H-indazol ***(C166)***

Una solución de 6-bromo-5-cloro-1H-indazol **C1** (5,2 g, 22,5 mmol), PPh_3 (355 mg, 1,4 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (473 mg, 0,67 mmol), CuI (257 mg, 1,3 mmol) y Et_3N (40 ml) en 1,4-dioxano (40 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió 4-metoxi-3,3-dimetil-but-1-ino (3,5 g, 31,5 mmol) y la reacción se calentó a 110 ºC durante 1,5 h. Precipitó un sólido blanco al enfriar. La reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-80 %/heptano) para proporcionar el producto como un sólido marrón (3,5 g, 59 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 1,38 (s, 6H). LCMS *m/z* 263,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de N-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxi-3,3-dimetil-but-1-inil)-1H-indazol-5-amina ***(C167)***

Una suspensión de 5-cloro-6-(4-metoxi-3,3-dimetil-but-1-inil)-1H-indazol **C166** (4,3 g, 16,37 mmol), 4-fluoroanilina (2,5 ml, 26,4 mmol), NaOtBu (4,09 g, 42,6 mmol) en tBuOH (60 ml) se purgaron con nitrógeno. Se añadió tBuXPhos Pd G1 (563 mg, 0,82 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min adicionales. La mezcla se calentó a 90 ºC durante 1 h. Se añadió un 1,4 % adicional de catalizador tBuXPhos Pd G1 (~150 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h más. A continuación se añadió una porción adicional de catalizador tBuXPhos Pd G1 (80 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La

mezcla se concentró *al vacío*, y después se añadieron NH_4Cl saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-80 %/heptano) proporcionó el producto. LCMS *m/z* 338,0 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo [2,3-f]indazol ***(C168)***

Una solución de **C167** en DMSO (26 ml) se calentó a 160 ºC durante 2 h. Al enfriar, se añadió una solución de $NaHCO_3$ saturado al 50 % (120 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (x 2). La capa orgánica se concentró para producir el producto como un sólido gris que se usó sin purificación adicional (5 g, 91 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,54 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,57 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 1,33 (s, 6H). LCMS *m/z* 422,3 $[M+H]^+$.

*Preparación de 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol (****C169****)*

Se disolvió 5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C168** (150 mg, 0,43 mmol) en THF (1,8 ml). Se añadió KOtBu (63 mg, 0,56 mmol) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (75 µl, 0,58 mmol) durante 2 h. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 h adicionales. Se añadieron una solución acuosa de $NH_4Cl_{(sat.)}$, agua y diclorometano. Las fases se separaron en un separador de fases. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo en diclorometano). 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol (185 mg, 72 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,36 (m, 6H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,15 (d, *J* = 2,5 Hz, 5H), 1,25 (s, 7H). LCMS *m/z* 478,41 $[M+H]^+$.

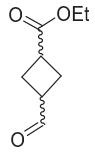
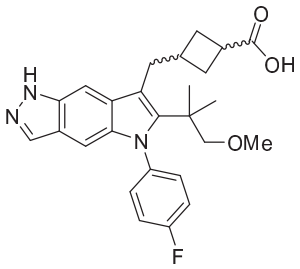
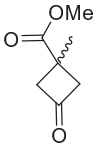
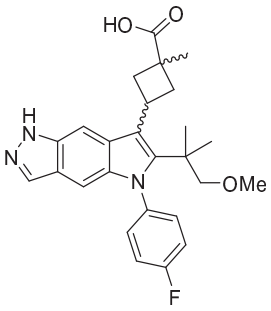
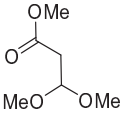
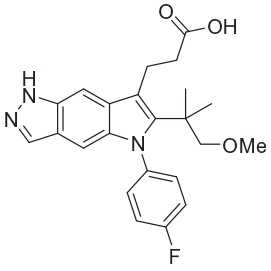
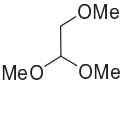
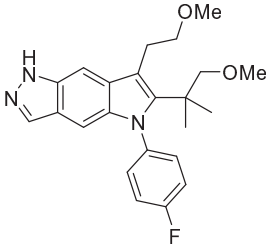
*Preparación de 5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo [2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (****C170****)*

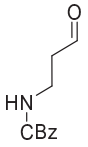
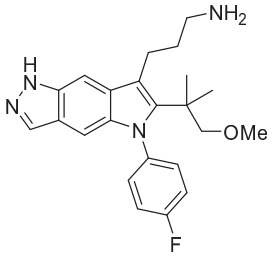
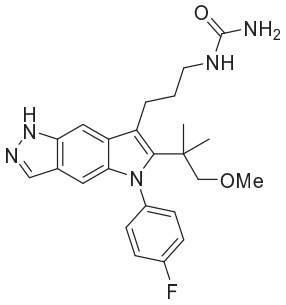
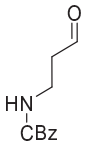
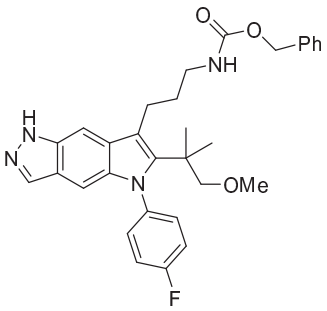
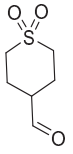
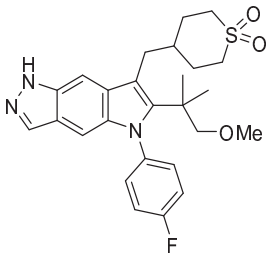
El compuesto **C170** se preparó a partir de **C168** mediante el uso del método descrito para la preparación de **S2**.

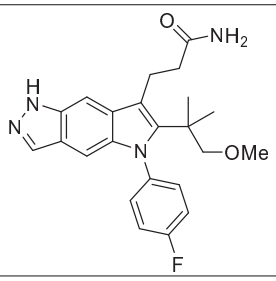
5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (833,4 mg, 67 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,58 - 7,37 (m, 9H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). LCMS *m/z* 472,49 $[M+H]^+$.

Tabla 10. Método de Preparación, estructura y datos fisicoquímicos del compuesto 175-183

Compuesto	**Aldehído o acetal**	**Producto**	**RMN ^{1}H**; LC ***m/z*** $[M+H]^+$. **Anotación de estructura**

175[1]			RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,57 (s, 1H), 12,06 (s, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 4H), 6,67 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 4H), 3,03 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,30 - 1,98 (m, 5H), 1,29 (d, J = 1,5 Hz, 6H). LCMS *m/z* 450,34 $[M+H]^+$.
176[1]			RMN ^{1}H (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,01 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 4H), 6,90 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,41 (p, J = 9,8 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 2,75 (td, J = 9,3, 2,7 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,26 (s, 6H). LCMS *m/z* 450,3 $[M+H]^+$.
177[1]			RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H), 12,52-12,2 (bs, 1H), 7,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 4H), 6,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 1,27 (s, 6H). LCMS *m/z* 410,29 $[M+H]^+$.
178[2]			RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 6,84 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 8,6, 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,41 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 1,44 (s, 6H). LCMS *m/z* 396,28 $[M+H]^+$.

179[2,3]			RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,66 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 6,71 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,03 - 2,92 (m, 4H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,29 (s, 6H). LCMS *m/z* 395,14 $[M+H]^+$.
180[2,4]	A partir del compuesto **179**		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,89 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,34 - 3,29 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,08 - 3,01 (m, 2H), 1,93 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H). LCMS *m/z* 438,15 $[M+H]^+$.
181[2,5]			RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 7,38 - 7,27 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,25 (s, 6H). LCMS *m/z* 529,18 $[M+H]^+$.
182[2]			RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,85 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 6,70 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,11 - 2,89 (m, 6H), 2,12 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,35 (s, 6H). LCMS *m/z* 484,23 $[M+H]^+$.

183[1]	A partir del compuesto 210		LCMS *m/z* 409,37 $[M+H]^+$.

1. Preparado a partir del compuesto **C170.**

2. Preparado a partir del compuesto **C169.**

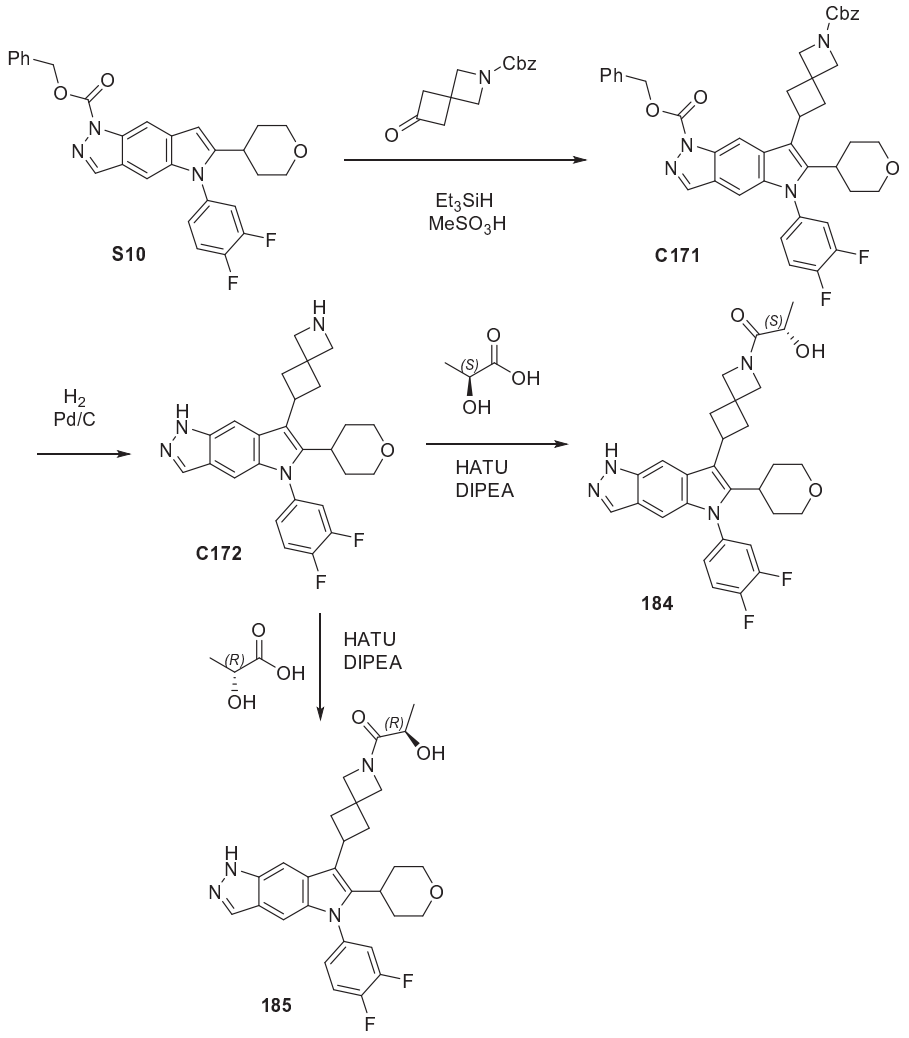
3. El compuesto **179** se preparó a partir del **C169** mediante alquilación reductora, desprotección del grupo fenilsulfonilo mediante el uso de NaOH, después se eliminó el grupo protector CBz mediante hidrogenación por transferencia con formiato de amonio y paladio sobre carbono.

4. El compuesto **180** se preparó a partir del **179** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **155**.

5. El compuesto **181** se preparó como para el compuesto **179**, pero se omitió la etapa de hidrogenación final.

Compuesto 184 y 185

*(2S)-1-[6-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]-2-hidroxi-propan-1-ona (**184**) y (2R)-1-[6-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]-2-hidroxi-propan-1-ona (**185**)*



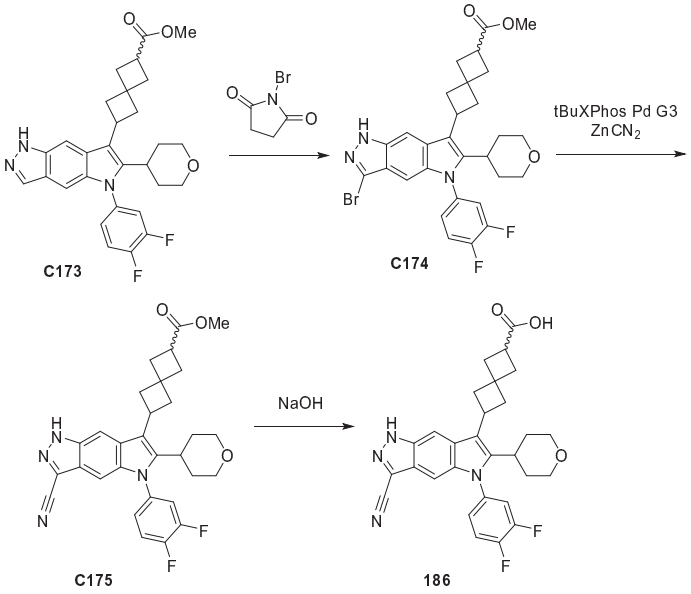
Se preparó 7-(2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (sal de trifluoroacetato) **C172** en dos etapas a partir de **S10** mediante acoplamiento reductor e hidrogenación mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **16**. El compuesto **184** y **185** se prepararon mediante acoplamiento HATU de ácido (2S)-2-hidroxipropanoico o ácido (2R)-2-hidroxipropanoico mediante el uso del método descrito en la preparación del compuesto **4**. (2S)-1-[6-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]-2-hidroxi-propan-1-ona (Sal de trifluoroacetato) **184** (2,0 mg, 42 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,63 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 12,0, 7,9 Hz, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,65 - 3,64 (m, 8H, solapamiento de agua), 3,24 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,64 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,90 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H). LCMS *m/z* 520,08 $[M+H]^+$.

(2R)-1-[6-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]-2-hidroxi-propan-1-ona (Sal de trifluoroacetato) **185** (2,0 mg, 43 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,63 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 12,1, 7,8 Hz,

3H), 7,31 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,61 - 3,79 (m, 8H, solapamiento de agua), 3,33 - 3,15 (m, 2H), 2,97 (d, *J* = 21,2 Hz, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,64 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,90 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H). LCMS *m/z* 520,24 $[M+H]^+$.

Compuesto 186

*Ácido 6-[3-ciano-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**186**)*



*Etapa 1. Síntesis de 6-[3-bromo-5- (3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo **(C174)***

A 0 °C, a una solución de 6-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo **C173** (300 mg, 0,59 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaOH (26 mg, 0,63 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos a 0 ºC y se añadió lentamente una solución de NBS (111 mg, 0,62 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con diclorometano adicional. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en diclorometano) proporcionó el producto. 6-[3-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (251 mg, 64 %). RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11,11 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 2H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,05 - 3,84 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,31 (td, *J* = 11,7, 5,5 Hz, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,56 - 2,32 (m, 6H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H). LCMS *m/z* 584,33 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 6-[3-ciano-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo **(C175)***

Se colocaron 6-[3-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo **C174** (30 mg, 0,05 mmol), dicianozinc (4 mg, 0,03 mmol) y tBuXPhos Pd G3 (2 mg, 0,003 mmol) en un vial en atmósfera de nitrógeno. El vial se purgó con un ciclo de vacío/nitrógeno. Se añadió THF (150 µl), seguido de agua (150 µl). La reacción se calentó durante toda la noche a 50 ºC. La reacción se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron.

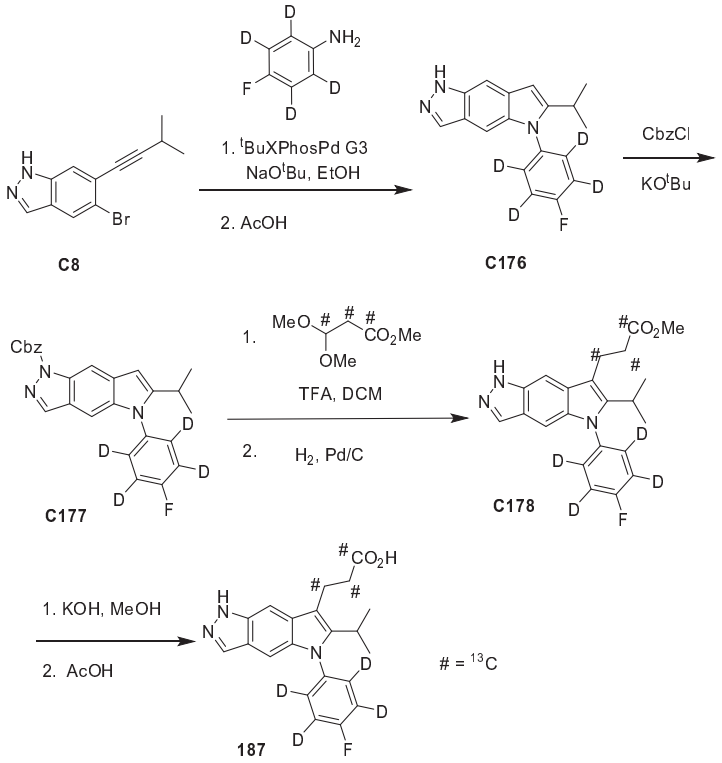
La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en diclorometano) proporcionó el producto. 6-[3-ciano-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (15 mg, 16 %). LCMS *m/z* 531,5 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de ácido 6-[3-ciano-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico ***(186)***

A una solución de 6-[3-ciano-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo **C175** (15 mg, 0,03 mmol) en THF (1,9 ml) y metanol (950 µL) se le añadió NaOH (85 µl de 2 M, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl (33 µl de 6 M, 0,12 mmol) y se diluyó con un exceso de diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Purificación mediante el Método HPLC en fase inversa: Columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micras). Gradiente: MeCN en H_2O con ácido trifluoroacético al 0,1 % proporcionó el producto. ácido 6-[3-ciano-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (4 mg, 27 %). LCMS *m/z* 517,21 $[M+H]^+$.

Compuesto 187

Ácido 3-[6-isopropil-5-(2,3,5,6-tetradeuterio-4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il](1,2,3-^{13}C3)propanoico ***(187)***



*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol **(C176)***

Para comenzar a indazol **C8** (63 g, 239 mmol) y [D_4]-4-fluoroanilina (30 g, 261 mmol) en EtOH (370 ml) a 4 °C se añadió t-butóxido de sodio (46 g, 479 mmol), se enjuagó con EtOH (20 ml) [exotermia hasta 23 °C]. La mezcla se volvió a enfriar hasta 10 ºC y se realizaron 5 ciclos de vacío/nitrógeno para desoxigenar la mezcla. Se añadió ^{t}BuXPhosPd-G3 (4,9 g, 6,2 mmol) y se realizó un ciclo de vacío/nitrógeno adicional. La mezcla se calentó hasta 58 ºC durante una hora y se mantuvo a 58 ºC durante 90 minutos (la TLC después de 60 minutos indicó que la reacción se había completado). Se añadió ácido acético (50 ml, 870 mmol) durante 3 minutos [exotermia hasta 63 ºC] y la mezcla se agitó a 62-64 ºC durante 2,5 horas. La TLC mostró una conversión del 90-95 % hacia el producto de anillo cerrado. Se añadió ácido acético adicional (10 ml, 174 mmol) y la mezcla se agitó a 64 ºC durante 90 minutos. Se añadió agua (780 ml) durante 24 minutos mientras se dejaba enfriar la mezcla hasta 44 ºC. La suspensión se enfrió hasta 20 ºC, se filtró y se lavó con agua. Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 45 °C para producir 5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d_4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f] indazol (74,3 g, se supone 239 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido marrón.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo **(C177)***

A 5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol **C176** (74,3 g, se supone 239 mmol) en THF (1 lL) a -10 °C se añadió t-butóxido de potasio (30,8 g, 274 mmol) en una porción [exotermia hasta -4 °C]. La mezcla se volvió a enfriar hasta -7 °C durante 5

minutos y después se añadió Cbz-Cl (46,7 g, 274 mmol) durante 10 minutos [se mantuvo <+3 °C]. La mezcla se dejó calentar hasta 16 °C durante 75 minutos y después se inactivó con 30 ml de $KHCO_3$ al 10 % seguido de 200 ml de agua. La suspensión espesa bifásica se concentró al vacío hasta una suspensión espesa (563 g) y después se diluyó con 200 ml de metanol y 200 ml de agua. La suspensión se trituró a 40 ºC, se enfrió hasta 16 ºC, después se filtró y se lavó con agua (2 x 50 ml) y después con metanol (3 x 80 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 40 ºC para producir 5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (98 g, 227 mol, 95 %) como un sólido marrón pálido.

Etapa 3. Síntesis de 3-(5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)propanoato de metilo ***(C178)***

A 5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo **C177** (25,9 g, 60,0 mmol) y [$^{13}C_3$] 3,3-dimetoxipropionato de metilo (10 g, 66 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió TFA (20 ml, 261 mmol). La mezcla se calentó hasta 37-38 ºC durante 25 horas [monitoreada mediante HPLC] y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se añadió lentamente a bicarbonato de sodio (30 g, 349 mmol) en agua (330 ml) [desprendimiento de gas], se enjuagó con diclorometano (20 ml). Las capas se mezclaron bien y después se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ (9 g), sílice (9 g) y magensol 9 g) después se filtró a través de una almohadilla de sílice (9 g) y se lavó con diclorometano (110 ml). El filtrado se evaporó y el residuo se recogió en MTBE (60 ml) a 45 ºC [se formaron cristales en agitación]. Se añadió gradualmente n-heptano (45 ml) y la suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con heptano:MTBE 2:1 (40 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 40 °C para producir (E)-3-(5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)acrilato de metilo (25,4 g, 49,0 mmol, 82 %) como un sólido amarillo tostado. Se hidrogenó (E)-3-(5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)acrilato de metilo (25,4 g, 49,0 mmol), Pd/C al 10 % (~60 % de agua, 4,0 g), TMEDA (16 ml) y THF (85 ml) a 40 psi y temperatura ambiente durante 8 horas [HPLC indicó 96 % de terminación]. Se añadió Pd/C al 10 % adicional (~60 % de agua, 1,0 g) y la mezcla se hidrogenó a 40 psi y temperatura ambiente durante 7,5 horas [HPLC indicó conversión completa]. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Solkafloc, se lavó con THF y el filtrado se evaporó y se sometió a destilación azeotrópica con metanol (25 ml). El residuo se recogió en metanol (30 ml) a 45 ºC (forma de cristales) y la suspensión se trituró a 45 °C, se enfrió hasta 15 ºC, se filtró y se lavó con metanol frío. Los sólidos se secaron al vacío a 40 ºC para proporcionar 13,6 g de un sólido amarillo tostado pálido. El sólido se disolvió en diclorometano (70 ml) y se trató con sílice con sulfuro de etilo y mercaptopropilo (PhosphonicS SPM32f, 1 mmol/g, 1,4 g) durante 90 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se evaporó hasta un sólido y se trituró con n-heptano (50 ml) a 45 ºC. La suspensión se enfrió hasta 20 ºC, se filtró y se lavó con n-heptano. Los sólidos se secaron al vacío a 40 °C para producir 3-(5-(4-

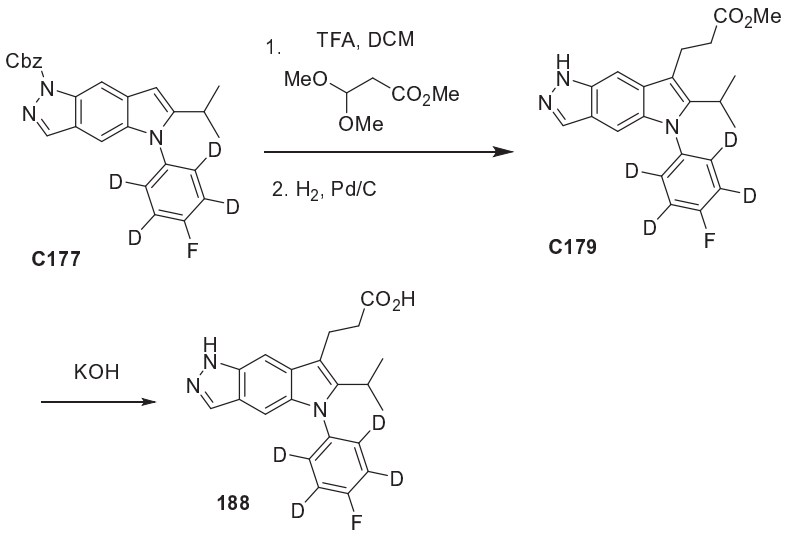
fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)propanoato de metilo (13,1 g, 33,9 mmol, 69 %) como un sólido tostado pálido.

*Preparación de ácido 3-(5-(4-Fluoro-fenil-2,3,5,6-d_4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-ilo)[$^{13}C_3$]propanoico (**187**)*

Se añadió KOH al 45 % en agua (28 ml) a 3-(5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f] indazol-7-il)propanoato de metilo ***C178*** (13,1 g, 33,9 mmol) en metanol (60 ml) a 26 ºC (8,0 ml, 94 mmol). La mezcla se calentó hasta 46-48 °C durante 110 minutos [monitoreado mediante HPLC] y después se enfrió hasta 20 °C. Se añadió ácido acético (5,9 ml) durante 2 minutos [se mantuvo a <24 °C] y la mezcla se agitó durante 8 minutos durante los cuales comienzan a formarse cristales. Se añadió agua (32 ml) durante 10 minutos y la suspensión se agitó a 20 ºC durante 2 horas, después se filtró y se lavó con agua. Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 45 °C para producir ácido 3-(5-(4-Fluoro-fenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-ilo)[^{13}C3]propanoico (12,24 g, 32,9 mmol, 97 %) como un sólido tostado pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,52 (bs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,14 (d, *J* =123,4 Hz, 2H), 3,02 (hepteto, *J* =7,3 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* =128,6 Hz 2H), 1,26 (d, *J* =6,9 Hz, 6H).

Compuesto 188

*Ácido 3-[6-isopropil-5-(2,3,5,6-tetradeuterio-4-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**188**)*



*Preparación de 3-(5-(4-fluoro-fenil-2,3,5,6-d)$_4$)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f] indazol-7-il)propionato de metilo (**C179**)*

Se añadió TFA (23 ml, 300 mmol) a 5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (**C177**) (29,6 g, 68,6 mmol) y 3,3-dimetoxipropionato de metilo (11 ml, 77,6 mmol) en diclorometano (220 ml). La mezcla se calentó a 37-38 °C durante 40 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se añadió lentamente a bicarbonato de sodio (35 g, 417 mmol) en agua (380 ml) [desprendimiento de gas], se enjuagó con diclorometano (30 ml). Las capas se mezclaron

bien y después se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ (10 g), sílice (10 g) y magensol 10 g) después se filtró a través de una almohadilla de sílice (10 g) y se lavó con diclorometano (120 ml). El filtrado se evaporó y el residuo se recogió en MTBE (60 ml) a 45 ºC [se formaron cristales en agitación]. Se añadió gradualmente n-heptano (60 ml) y la suspensión se enfrió hasta 15 ºC, se filtró y se lavó con heptano:MTBE 2:1 (60 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 40 °C para producir (E)-3- (5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)acrilato de metilo (29,8 g, 57,8 mmol, 84 %) como un sólido amarillo marrón.

Se hidrogenó (E)-3-(5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-$d)_4$)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)acrilato de metilo (29,8 g, 57,8 mmol), Pd/C al 10 % (~60 % de agua, 3,3 g), TMEDA (19 ml) y THF (100 ml) a 40 psi y temperatura ambiente durante 5 horas [HPLC indicó que todos los Cbz se eliminaron y 67 % de reducción de la olefina]. Se añadió Pd/C al 10 % (~60 % de agua, 1,7 g) adicional y la mezcla se hidrogenó a 40 psi y temperatura ambiente durante 6 horas [HPLC indicó una terminación del 97 %]. Se adicionó Pd/C al 10 % adicional (~60 % de agua, 0,9 g) y la mezcla se hidrogenó a 40 psi y temperatura ambiente durante 8 horas [HPLC indicó conversión completa]. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Solkafloc, se lavó con THF y el filtrado se evaporó y se sometió a destilación azeotrópica con metanol (30 ml). El residuo se recogió en metanol (30 ml) a 50 ºC (forma de cristales) y la suspensión se trituró a 50 ºC, se enfrió hasta 15 ºC, se filtró y se lavó con metanol frío. Los sólidos se secaron al vacío a 40 ºC para proporcionar 16,27 g de un sólido amarillo pálido. RMN ^{1} -y HPLC fueron muy claros para el producto deseado. El sólido se disolvió en diclorometano (80 ml) y se trató con sílice con sulfuro de etilo y mercaptopropilo (PhosphonicS SPM32f, 1 mmol/g, 1,6 g) durante 90 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se evaporó hasta un sólido y se trituró con n-heptano (50 ml) a 45 ºC. La suspensión se enfrió hasta 20 ºC, se filtró y se lavó con n-heptano. La RMN de los sólidos después de un secado prolongado indicó todavía ~15 % en moles de diclorometano. El filtrado (después de la evaporación hasta un sólido) y los sólidos se volvieron a combinar y se evaporaron a partir de 60 ml de metanol. El material se trituró en metanol (40 ml) a 50 °C durante 45 minutos, se enfrió hasta 6 °C, se filtró y se lavó con metanol frío. Los sólidos se secaron al vacío a 40 °C para producir 3-(5-(4-fluoro-fenil-2,3,5,6-*D_4*)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)propionato de metilo (14,11 g, 36,8 mmol, 64 %) como un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,93 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,26 (t, *J* =8,3 Hz, 2H), 3,07 (hepteto, *J* =7,3 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* =8,3 Hz, 2H), 1,30 (d, *J* =7,3 Hz, 6H).

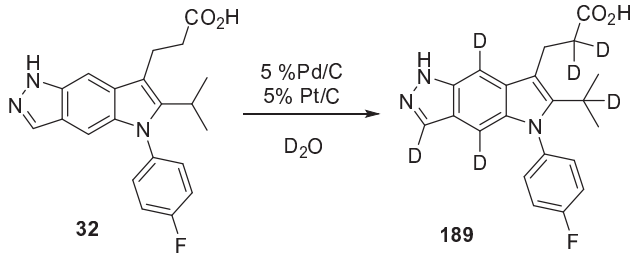
Preparación de ácido 3-(5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d_4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)propanoico (**188**)

Se añadió una mezcla de KOH al 45 % (9,5 ml, 111 mmol) en agua (33 ml) a 3-(5-(4-fluoro-fenil-2,3,5,6-d_4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)propionato de metilo (**C179**) (9,15 g, 23,9 mmol) en THF (65 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 44 horas [monitoreado mediante HPLC]. Las capas se separaron y la capa orgánica se trató con HCl 6M (5,5 ml) [a pH ~2]. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (6 ml) más NaCl extra (0,65 g) [la sal viene en la solución]. Las capas acuosas se volvieron a extraer secuencialmente con THF (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta una espuma amarilla. El residuo se trituró en acetato de etilo (30 ml) a 45 ºC, se diluyó con ciclohexano (30 ml) y se enfrió hasta 15 ºC. La suspensión se filtró, se lavó con ciclohexano:EtOAc 2:1, después con ciclohexano y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante toda la noche y después a 65 °C durante dos horas para producir ácido 3-(5-(4-fluorofenil-2,3,5,6-d4)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)propanoico (8,64 g, 23,4 mmol, 98 %) como un sólido amarillo de blanquecino a pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-D_6) δ 12,55 (bs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,14 (t, J =8,3 Hz, 2H), 3,02 (hepteto, J =7,3 Hz, 1H), 2,59 (t, J =8,3 Hz, 2H), 1,26 (d, J =7,3 Hz, 6H).

Compuesto 189

*Ácido 2,2-dideuterio-3-[3,4,8-trideuterio-6-(1-deuterio-1-metil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**189**)*

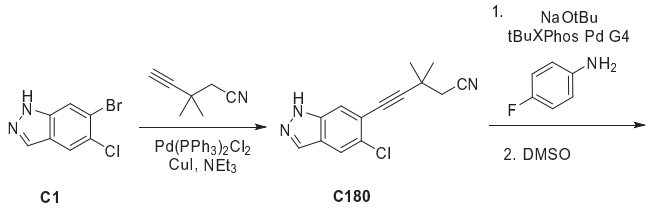


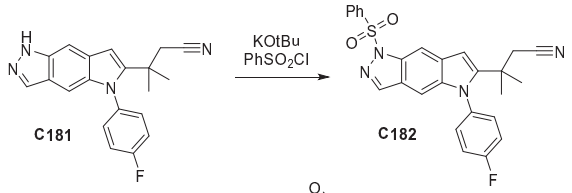
*Síntesis de ácido 2,2-dideuterio-3-[3,4,8-trideuterio-6-(1-deuterio-1-metil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**189**)*

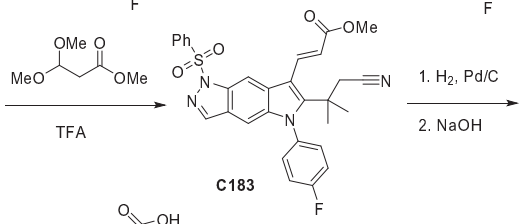
Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]propanoico **32** (300 mg, 0,81 mmol), Pd al 5 % sobre carbón (60 mg, 0,5638 mmol) y Pt al 5 % sobre carbón (60 mg, 0,24 mmol) se pesaron en un vial de microondas. Se añadió D_2O (10 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno. Se colocó una atmósfera de globo de H_2 sobre la reacción, y la mezcla se colocó muy suavemente al vacío, después se purgó con H_2 (x 3). La mezcla se calentó en una atmósfera de hidrógeno a 180 ºC durante 18 h en condiciones de microondas. Se añadió D_2O y la mezcla se calentó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y agua y el agua se acidificó con HCl. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: MeOH al 0-10 % en diclorometano), después purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto ácido 2,2-dideuterio-3-[3,4,8-trideuterio-6-(1-deuterio-1-metil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (53,9 mg, 18 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,59 (s, 1H), 12,26 (s, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 4H), 3,17 - 3,04 (m, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 0,7H), 1,25 (s, 6H). LCMS *m/z* 372,17 $[M+H]^+$.

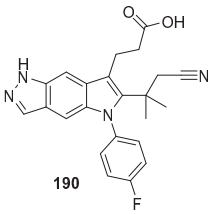
Compuesto 190

*Ácido 3-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**190**)*





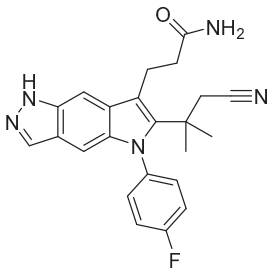




El compuesto **190** se preparó a partir de **C1** mediante el uso de un método análogo al descrito en la preparación del compuesto **38**. Se utilizó tBuXPhos Pd G4 en la etapa de aminación de Buchwald. Se usó fenil sulfonilo como grupo protector. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto. Se concentraron los picos deseados hasta la sequedad a presión reducida para dar ácido 3-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]propanoico (89,9 mg, 74 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H), 12,35 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 4H), 6,76 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 1,42 (s, 6H). LCMS *m/z* 405,21 $[M+H]^+$.

Compuesto 191

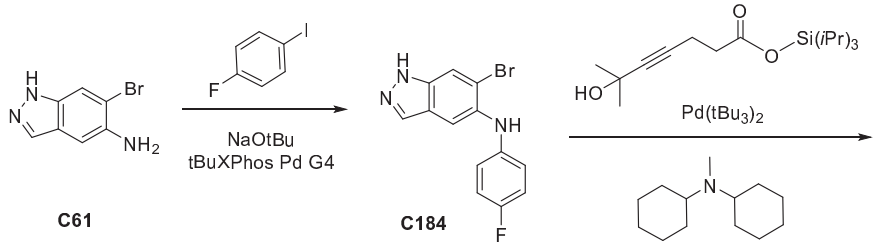
*3-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]propanamida (**191**)*

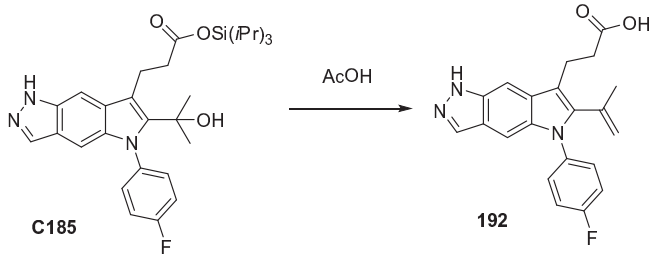


El compuesto **191** se preparó a partir del compuesto **190** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **193**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (q, J = 4,7, 3,3 Hz, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,23 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,48 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H). LCMS *m/z* 404,35 $[M+H]^+$.

Compuesto 192

*Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropenil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**192**)*





*Síntesis de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina (**C184**)*

Una solución de 1-fluoro-4-yodo-benceno (1,6 ml, 13,9 mmol), 6-bromo-1H-indazol-5-amina **C61** (2000 mg, 9,4 mmol), NaOtBu (3,9 g, 40 mmol) y tBuXPhos Pd G4 (432 mg, 0,48 mmol) tBuOH (50 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 % y después con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró *al vacío*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (1,8 g, 62 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 13,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,09 - 6,88 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 2H). LCMS *m/z* 305,9 $[M+H]^+$.

*Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropenil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**192**)*

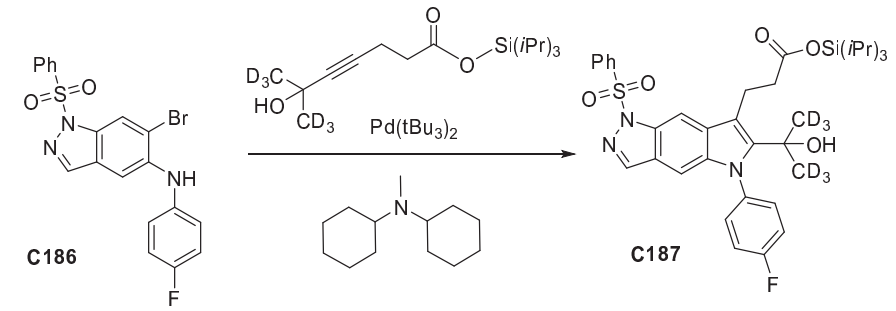
Parte A. Se añadieron 6-hidroxi-6-metil-hept-4-inoato de triisopropilsililo (80 mg, 0,26 mmol), 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina **C184** (40 mg, 0,13 mmol) y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (70 µl, 0,33 mmol) a un vial de 30 ml con una barra de

agitación. La mezcla se puso al vacío y después se purgó con nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla se puso al vacío y se purgó con nitrógeno (x 3). $Pd(tBu_3)_2$ (7 mg, 0,014 mmol) y se añadió, y la mezcla se puso al vacío, se purgó con nitrógeno. El vial se selló y se calentó a 80 ºC durante toda la noche. 3-[5-(4-fluorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]propanoato de triisopropilsililo. LCMS *m/z* 364,16 $[M+H]^+$.

Parte B. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió ácido acético (500 µl, 8,8 mmol) directamente a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 80 ºC durante 4 horas. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con TFA al 0,1 %) proporcionó el producto ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropenil-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]propanoico (sal de trifluoroacetato) (11,8 mg, 17 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 5H), 5,45 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,06 (dd, *J* = 9,2, 6,7 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,66 (s, 3H). LCMS *m/z* 364,16 $[M+H]^+$.

Compuesto 193

*Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-[1,2,2,2-tetradeuterio-1- (trideuteriometil)etil]-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**193**)*



*Preparación de 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-N-(4-fluorofenil)indazol-5-amina (**C186**)*

Parte A. Una solución de 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-5-nitro-indazol (6,97 g, 18,24 mmol) y NH_4Cl (490 mg, 9,16 mmol) en EtOH (65 ml), agua (20 ml) y THF (40 ml) se calentó a reflujo, alrededor de 70 ºC.. Aplicar la porción (4,2 g, 75,21 mmol) con cuidado durante 30 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos adicionales. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOAc y 2-MeTHF. La mezcla se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100% en heptano) proporcionó el producto. 1- (bencenosulfonil)-6-bromo-indazol-5-amina

(6,22 g, 97 %). RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-D_4) δ 8,28 - 8,21 (m, 1H), 8,11 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,67 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,08 (s, 1H). LCMS *m/z* 351,88 $[M+1]^+$.

Parte B. Un matraz de 1 l equipado con una barra agitadora, cargado con tamices moleculares de 4 Å (24,2 g, secado a 230 °C al vacío durante 18 horas y enfriado hasta temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno seco 60 min antes de su uso). Se secó 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-indazol-5-amina a 50 ºC durante 48 horas antes de su uso. A temperatura ambiente, un 1 l de RBF equipado con una barra de agitación y tamices se cargó con 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-indazol-5-amina (20,5 g, 58,2 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (16,7 g, 119,1 mmol) y acetato de cobre (II) (21,7 g, 119,2 mmol). Se añadió diclorometano anhidro (310 ml) y la suspensión azul oscuro se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 25 min. A 0 °C, se añadió gota a gota NEt_3 (41 ml, 294,2 mmol) y se purgó gas oxígeno a través de la suspensión azul durante 15 min, después se retiró el baño de hielo. La mezcla se agitó a 20 - 25 ºC en una atmósfera de oxígeno durante toda la noche. Se añadió diclorometano (160 ml) y después se enfrió la temperatura hasta 0 ºC. Se añadió 250 ml de NH_4OH al 6 % mientras se mantenía la temperatura interna más abajo de 5 °C (muy exotérmica). La mezcla cruda se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con diclorometano (250 ml). Las fases se separaron y las capas orgánicas se lavaron con NH_4OH al 6 % (2 x 250 ml), después NH_4OH sat. (2 x 400 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (250 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar un aceite espeso marrón oscuro. Se añadió diclorometano (3 vol, 75 ml por producto) y heptano (8 vol, 200 ml) para dar un precipitado fino que se dejó en reposo a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró hasta la sequedad y se añadieron 4 volúmenes de THF (100 ml). Se añadió heptano hasta que se formó un precipitado blanco (~300 ml). La suspensión resultante se concentró parcialmente y el sólido se aisló mediante filtración. El sólido se enjuagó con TBME:Heptano = 25:75 (100 ml), después con heptano (100 ml). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-30 % en heptano, que contiene diclorometano al 10 %) produjo el producto 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-N-(4-fluorofenil) indazol-5-amina (24,13 g), 93 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,45 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 3H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,19 - 7,10 (m, 3H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 6,01 (s, 1H). LCMS *m/z* 446,07 $[M+1]^+$.

Etapa 1. Síntesis de 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-[2,2,2-trideuterio-1-hidroxi-1-(trideuteriometil)etil]pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de triisopropilsililo **(C187)**

[00142] El compuesto **C187** se preparó a partir de 7,7,7-trideuterio-6-hidroxi-6-(trideuteriometil)hept-4-inoato de triisopropilsililo y 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-N-(4-fluorofenil)indazol-5-amina **C186** mediante el uso del método descrito en la preparación del compuesto **225**. 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-[2,2,2-trideuterio-1-hidroxi-1-(trideuteriometil)etil]pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de triisopropilsililo (81 mg, 50

%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-D_6) δ 8,43 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,84 - 7,82 (m, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 4H), 6,92 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 3H), 1,08 (s, 9H), 1,05 (s, 9H). LCMS *m/z* 684,53 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de ácido 3-[1-(bencenosulfonil)-6-[2,2-dideuterio-1-(trideuteriometil)vinil]-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(C188)***

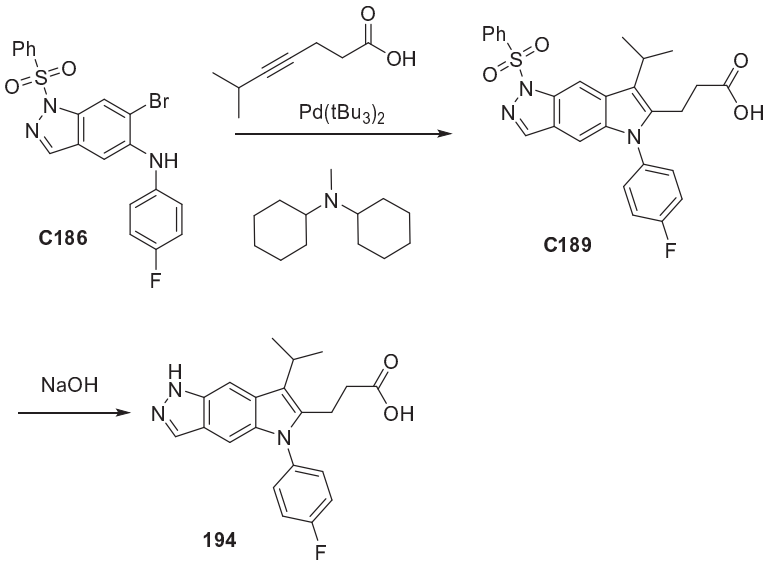
Se añadió 2,2,2-trideuterioacetato de deuterio (500 µl, 8,7 mmol) a una solución de 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-[2,2,2-trideuterio-1-hidroxi-1-(trideuteriometil)etil]pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de triisopropilsililo **C187** (80 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó en un vial sellado durante 2 días y después se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con TFA al 0,1 %) proporcionó el producto ácido 3-[1-(bencenosulfonil)-6-[2,2-dideuterio-1-(trideuteriometil)vinil]-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (31 mg, 53 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,37 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 2,84 (t, J = 7,8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 509,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3 y 4: Síntesis de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-[1,2,2,2-tetradeuterio-1-(trideuteriometil)etil]-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(193)***

El compuesto **193** se preparó a partir de ácido 3-[1-(bencenosulfonil)-6- [2,2-dideuterio-1-(trideuteriometil)vinil]-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico **C188** (31 mg, 0,06 mmol) mediante hidrogenación con D_2, después se retiró el grupo protector fenilsulfonilo mediante hidrólisis con NaO^2H como se describió en la preparación del compuesto **168**. ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-[1,2,2,2-tetradeuterio-1-(trideuteriometil)etil]-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (Ácido trifluoroacético) (8,8 mg, 35 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-D_6)δ 12,61 (s, 1H), 12,44-12,06 (bs, 1H), 7,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 5H), 7,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H). LCMS *m/z* 373,25 $[M+H]^+$.

Compuesto 194

*ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-7-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-6-il]propanoico (**227**)*



Etapa 1. Síntesis de ácido 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-7-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-6-il]propanoico ***(C189)***

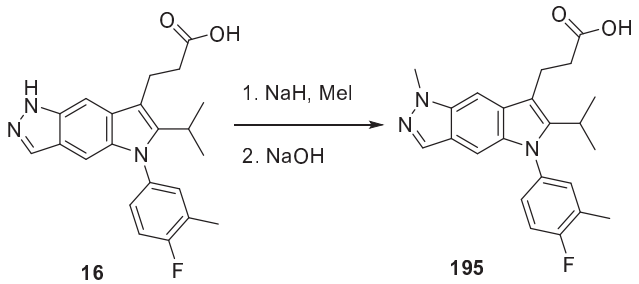
El compuesto **C189** se preparó a partir de 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-N-(4-fluorofenil)indazol-5-amina **C186** (61 mg, 0,14 mmol) y ácido 6-metilhept-4-inoico (25 mg, 0,18 mmol) mediante el uso del método descrito para la preparación del Compuesto **226**. Ácido 3- [1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-7-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-6-il]propanoico (25 mg, 36 %). RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,49 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,23 (m, 4H), 7,14 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,36 (hept, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 2H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 506,0 $[M+H]^+$. Nota: También se obtuvo ácido 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico.

Etapa 2. Síntesis de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-7-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-6-il]propanoico ***(194)***

El compuesto **194** se preparó a partir de 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-N-(4-fluorofenil)indazol-5-amina **C189** mediante hidrólisis con NaOH como se describió para la preparación del compuesto **190**. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCNal 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto**.** Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-7-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-6-il]propanoico (7,8 mg, 41 %). El compuesto se liofilizó durante toda la noche para obtener un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D_6) δ 12,56 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,33 (m, 4H), 7,15 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,48 – 3,21 (m, 1H), 2,90 (dd, J = 9,1, 6,8 Hz, 2H), 2,32 – 2,17 (m, 2H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 366,12 $[M+H]^+$.

Compuesto 195

*Ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (**195**)*



Etapa 1. Síntesis de 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1-metil-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]propanoato de metilo

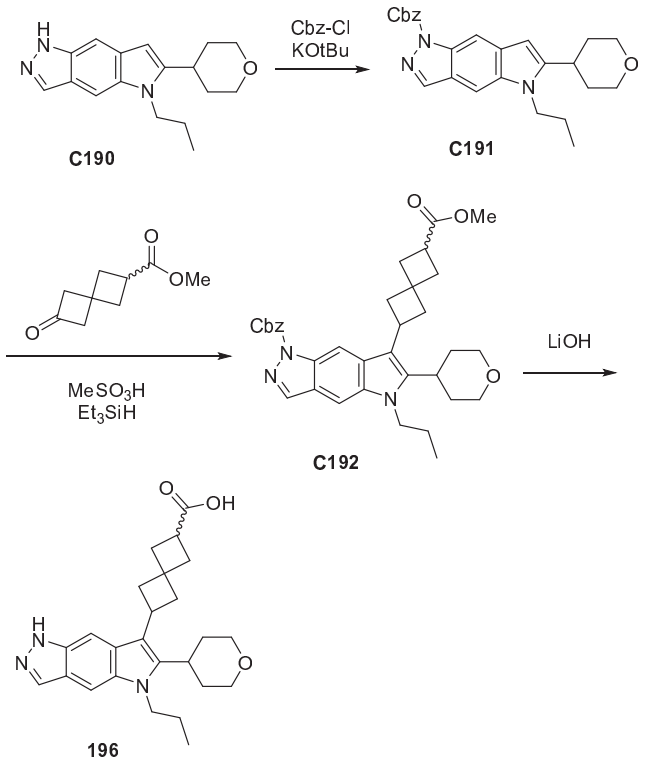
El ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico **16** (30 mg, 0,07907 mmol) se disolvió en DMF (1,5 ml). Se añadió hidruro de sodio (6,6 mg, 0,17 mmol) y después de 5 minutos se añadió yodometano (10 µl, 0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h. Los volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron en un separador de fases. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptanos) proporcionó el producto. 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il] propanoato de metilo (15 mg, 47 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (q, *J* = 6,3, 5,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,24 - 3,11 (m, 2H), 3,01 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,79 - 2,64 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).. LCMS *m/z* 408,23 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico **(195)***

Se disolvió 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de metilo (15 mg, 0,04 mmol) en metanol (200 µl) y THF (400 µl). Se añadió hidróxido de sodio (200 µl de 1 M, 0,2 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 ºC durante 3 h. Los volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. Se añadió agua y se ajustó el pH a 3-4 con HCl 1M. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron en un separador de fases. Los volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio para proporcionar. Ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (12,3 mg, 78 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,62 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 7H). LCMS *m/z* 394,28 $[M+H]^+$.

Compuesto 196

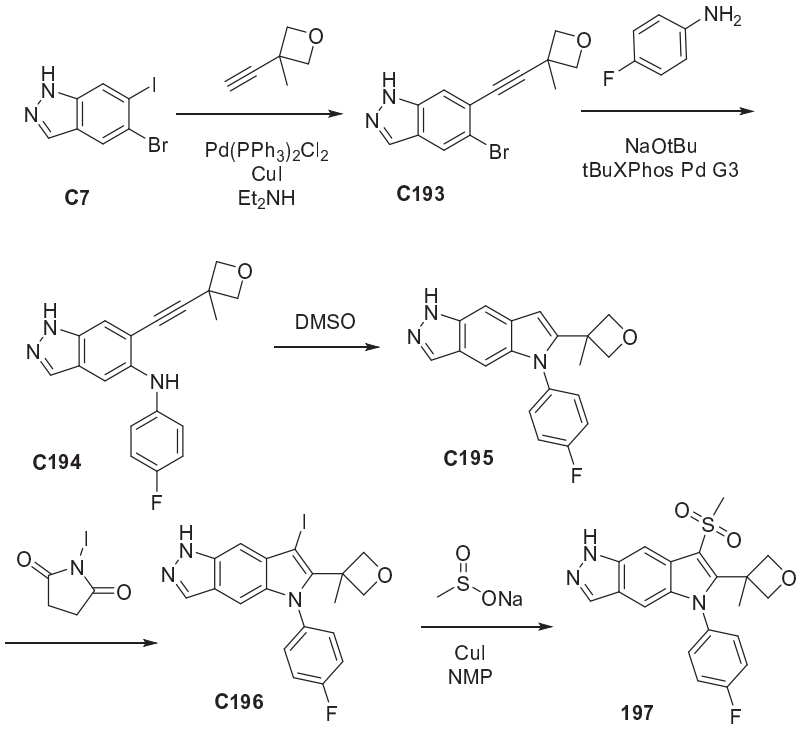
*Ácido 6-(5-propil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il) espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (**196**)*



El compuesto **196** se preparó a partir de 5-propil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C190** en tres etapas mediante el uso del método descrito para la preparación de la preparación **S7** y el compuesto **34**. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el producto**.** Ácido 6-(5-propil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (124 mg, 81 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 12,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 4,13 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,06 - 3,91 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,48 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,15(s, 1H), 3,10 - 2,97 (m, 1H), 2,71 (dt, *J* = 23,1, 10,4 Hz, 2H), 2,32 (q, *J* = 14,7, 11,8 Hz, 4H), 2,03 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 13,3 Hz, 5H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 422,37 $[M+H]^+$.

Compuesto 197

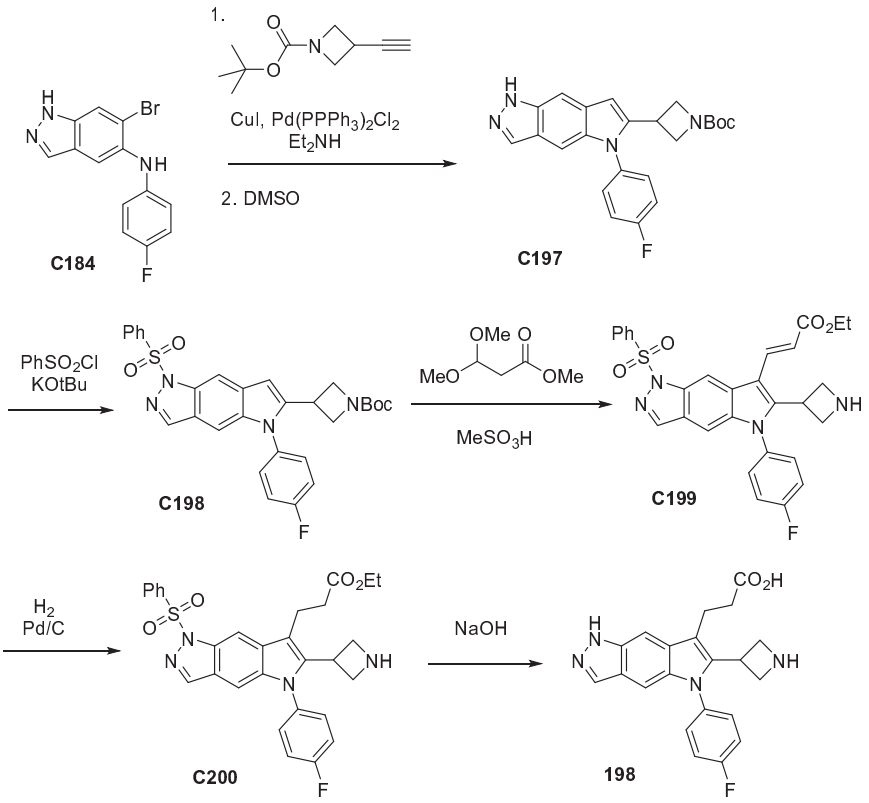
*5-(4-fluorofenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)-7-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f] indazol (**197**)*



El compuesto **197** se preparó a partir de 5-bromo-6-yodo-1H-indazol **(C7)** mediante el uso del método descrito mediante la preparación del compuesto **139**. 5-(4-fluorofenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)-7-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (7,9 mg, 28 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,93 (s, 1H), 8,08 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,90 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,83 - 7,60 (m, 2H), 7,50 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,01 - 4,69 (m, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 5H), 1,99 (s, 3H). LCMS *m/z* 400,29 $[M+H]^+$.

Compuesto 198

*Ácido 3-[6-(azetidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il] propanoico (**198**)*



Etapa 1 y 2. 3-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-6-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo ***(C197)***

Una mezcla de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina **C184** (565 mg, 1,79 mmol) y dietilamina (577 µl, 5,58 mmol) en DMF (4,3 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (67 mg, 0,10 mmol) y CuI (24 mg, 0,13 mmol) y se prosiguió con la desgasificación. Se añadió 3-etinilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (482 mg, 2,7 mmol) y se calentó y la reacción a 50 ºC durante toda la noche. Después, la mezcla se concentró hasta la sequedad sobre Celite® a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) produjo una mezcla inseparable de 3-[2-[5-(4-fluoroanilino)-1H-indazol-6-il]etinil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y 3-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-6-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (490 mg, 63 %). LCMS *m/z* 407,32 $[M+H]^+$. Se disolvió 3-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-6-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (517 mg, 0,92 mmol) en DMSO (1,5 ml). La solución se agitó y se calentó hasta 150 ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 %, agua y salmuera. Se secaron los orgánicos con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) produjo 3-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-6-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (347 mg, 84 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,66 (s, 1H), 7,99 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (t,

J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 4H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 4H), 3,82 (p, *J* = 8,3, 7,6 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H). LCMS *m/z* 407,32 $[M+H]^+$.

Etapas 3-5. 3-[6-(azetidin-3-il)-1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de metilo ***(C200)***

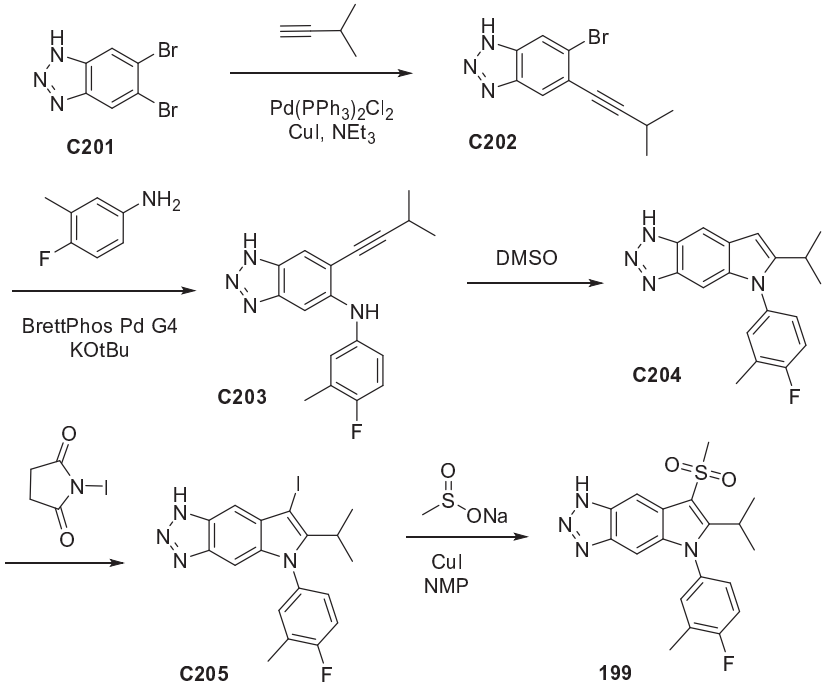
El compuesto **C200** se preparó a partir de 3-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-6-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **C197** en tres etapas mediante protección con un grupo fenil sulfonilo, acoplamiento reductor, después hidrogenación mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **16**.

Etapa 6. Síntesis de ácido 3-[6-(azetidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo [2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(198)***

Se añadió una solución acuosa de NaOH (554 µl de 2 M, 1,108 mmol) a una solución de 3-[6-(azetidin-3-il)-1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de metilo **C200** (61 mg, 0,11 mmol) en THF (2 ml), piperazina (29 mg, 0,33 mmol) y metanol (2 ml). La reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró *al vacío* hasta la sequedad. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con TFA al 0,1 %) proporcionó el producto deseado. Ácido 3-[6-(azetidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (sal de Trifluoroacetato) (31,2 mg, 46 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 5H), 7,24 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 2H), 4,13 (t, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,84 – 3,78 (m, 2H), 3,05 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,69 – 2,65 (m, 2H). LCMS *m/z* 379,19 $[M+H]^+$.

Compuesto 199

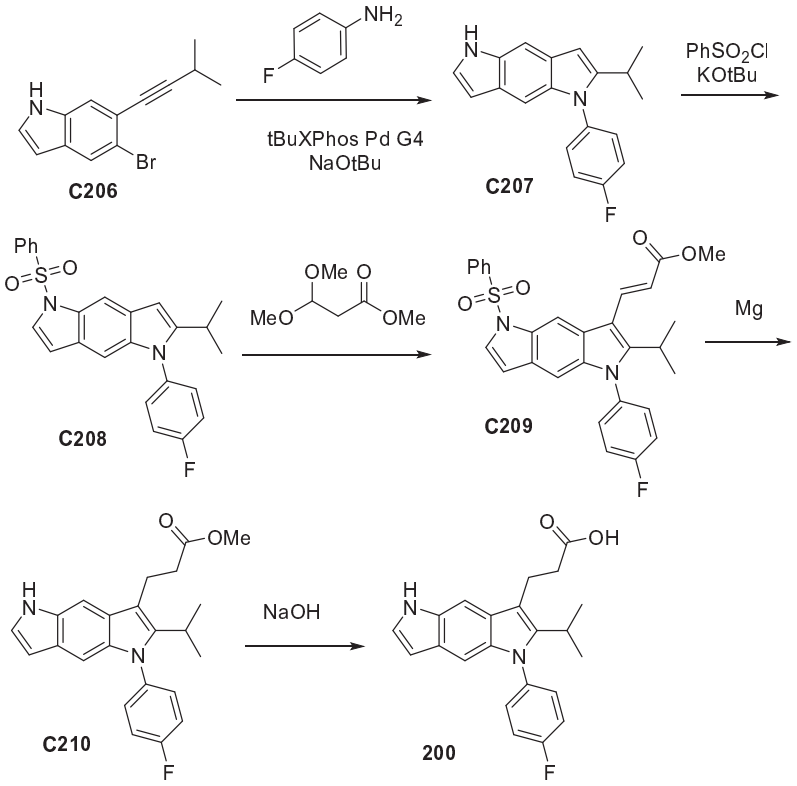
5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-7-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]benzotriazol ***(199)***



El compuesto **199** se preparó en cinco etapas a partir de 5,6-dibromo-1H-benzotriazol **C201** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **197**. Se usó BrettPhos Pd G4 en la etapa de acoplamiento de Buchwald. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el producto. 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-7-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]benzotriazol (20,2 mg, 21 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6)δ 15,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,84 - 3,60 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,39 - 2,31 (m, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 387,24 $[M+H]^+$.

Compuesto 200

*Ácido 3-[1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5H-pirrolo [2,3-f] indol-3-il] propanoico (**200**)*



El compuesto **200** se preparó en cinco etapas a partir de 5-bromo-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indol **C206** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **190**. Se preparó 3-[1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5H-pirrolo[2,3-f]indol-3-il]propanoato de metilo ***(C210)*** a partir de (E)-3-[5-(bencenosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-pirrolo[2,3-f]indol-3-il]prop-2-enoato de metilo **C209** mediante reducción con Mg.

*Síntesis de 3-[1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5H-pirrolo[2,3-f]indol-3-il] propanoato de metilo (**C210**)*

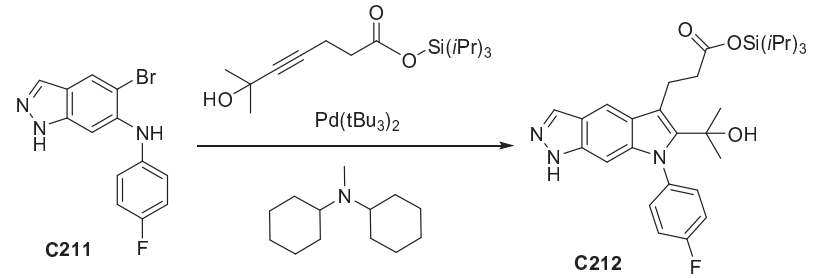
Se añadieron metanol (6 ml) y THF (2 ml) a (E)-3-[5- (bencenosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-pirrolo[2,3-f]indol-3-il]prop-2-enoato de metilo **C209** (150 mg, 0,29 mmol). Se añadieron virutas de magnesio (72 mg, 2,96 mmol) y el vial se selló y se calentó hasta 50 ºC

durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio al 50 %. Las capas orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron hasta la sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc en heptano) produjo 3-[1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5H-pirrolo[2,3-f]indol-3-il]propanoato de metilo (65,7 mg, 59 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10,64 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 4H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,25 (dd, *J* = 3,1, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,33 - 6,26 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,99 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 379,24 $[M+H]^+$.

Compuesto **190**. Ácido 3-[1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5H-pirrolo[2,3-f]indol-3-il]propanoico (19,8 mg, 31 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 5H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,31 - 6,25 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 2H), 2,99 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 365,29 $[M+H]^+$.

Compuesto 201

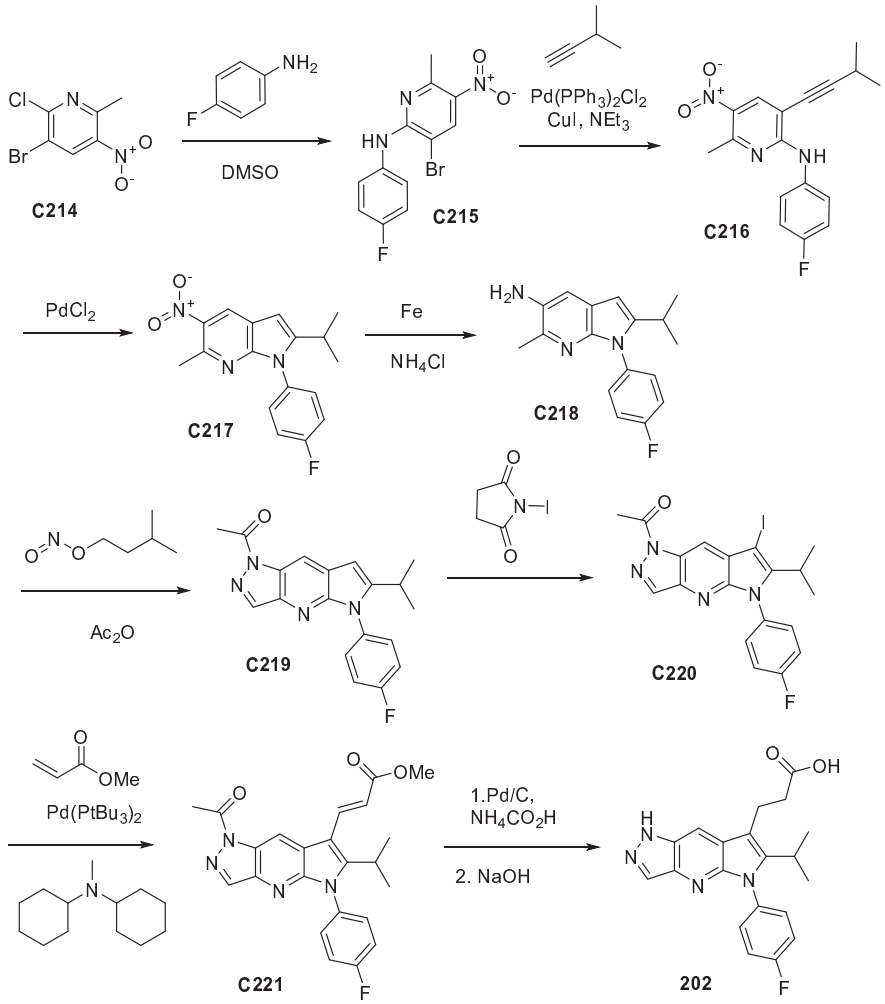
*ácido 3-[7-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-5-il]propanoico (**201**)*



El compuesto **201** se preparó a partir de 5-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-amina **C211** y 3-[7-(4-fluorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-5-il]propanoato de triisopropilsililo mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **192**, e hidrogenación catalizada por paladio como se describió para el compuesto **16** o **32**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: metanol al 0-10 % en diclorometano) produjo ácido 3-[7-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-5-il]propanoico (11,5 mg, 19 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 2H), 8,06 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 4H), 6,69 - 6,60 (m, 1H), 3,14 (dd, *J* = 14,6, 7,1 Hz, 2H), 3,00 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 366,28 $[M+H]^+$.

Compuesto 202

*ácido 3-[4-(4-fluorofenil)-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-6-il]propanoico (**202**)*



*Etapa 1. Síntesis de 3-bromo-N-(4-fluorofenil)-6-metil-5-nitro-piridin-2-amina **(C215)***

Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 3-bromo-2-cloro-6-metil-5-nitro-piridina **C214** (2,69 g, 10,7 mmol) y se disolvió en DMSO (22 ml). Se añadió 4-fluoroanilina (3 ml, 31,7 mmol) y la reacción se calentó a 120 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (500 ml), lo que formó un precipitado verde. Este precipitado se recolectó mediante filtración al vacío y se lavó con un exceso de agua. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente: EtOAc al 0-20 % en heptano) para producir el producto. 3-bromo-N-(4-fluorofenil)-6-metil-5-nitro-piridin-2-amina (3,2 g, 89 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,66 (ddd, *J* = 9,1, 5,0, 1,7 Hz, 2H), 7,21 (td, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H). LCMS *m/z* 325,9 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de N-(4-fluorofenil)-6-metil-3-(3-metilbut-1-inil)-5-nitro-piridin-2-amina **(C216)***

El compuesto **C216** se preparó a partir de 3-bromo-N-(4-fluorofenil)-6-metil-5-nitro-piridin-2-amina y 3-metilbut-1-ino mediante acoplamiento Sonagashira como se describió en la preparación de **C2** en la preparación de **S1**. N-(4-fluorofenil)-6-metil-3-(3-metilbut-1-inil)-5-nitro-piridin-2-amina (1,2965 g, 86 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (dt, *J* = 9,6, 3,4 Hz, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 2,92 (hept, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,27 (dd, *J* = 6,9, 1,6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 314,02 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-6-metil-5-nitro-pirrolo[2,3-b]piridina ***(C217)***

Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con N-(4-fluorofenil)-6-metil-3-(3-metilbut-1-inil)-5-nitro-piridin-2-amina **C216** (1,12 g, 3,44 mmol) y $PdCl_2$ (161 mg, 0,91 mmol). Se añadió MeCN (35 ml) y la reacción se calentó hasta 50 ºC durante 24 horas. El solvente se evaporó y la reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente: EtOAc al 0-20 % en heptano) para producir el producto. 1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-6-metil-5-nitro-pirrolo[2,3-b]piridina (672 mg, 62 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,6, 5,0 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 2,92 (hept, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). LCMS *m/z* 314,34 $[M+H]^+$..

Etapa 4. Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-6-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina ***(C218)***

Se cargó un vial de microondas de 10-20 ml con 1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-6-metil-5-nitro-pirrolo[2,3-b]piridina **C217** (600 mg, 1,91 mmol), NH_4Cl (1,42 g, 26,6 mmol) y hierro (985 mg, 17,6 mmol). Se añadió MeOH (10 ml) y la reacción se calentó a 80 ºC durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH y diclorometano. El solvente se evaporó y la mezcla se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %). 1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-6-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (561,7 mg, 85 %) LCMS *m/z* 284,38 $[M+H]^+$.

Etapa 5. Síntesis de 1-[4-(4-fluorofenil)-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1(9),2,5,7,11-pentaen-10-il]etanona ***(C219)***

Se añadió una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-2-isopropil-6-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina **C218** (22 mg, 0,08 mmol) y KOAc (10 mg, 0,10 mmol) en cloroformo (800 µl) y la mezcla se agitó a 60 ºC durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota anhídrido acético (22 µl, 0,23 mmol), seguido de nitrito de isoamilo (21 µl, 0,16 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (4 mg, 0,015 mmol). Se dejó agitar la mezcla durante toda la noche. La solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. y la mezcla se pasó a través de un separador de fases. Se recogió la fase orgánica y se evaporó el solvente. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-30 % en heptano) proporcionó el producto. 1-[4-(4-fluorofenil)-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-10-il]etanona (15,1 mg, 56 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (td, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,09 - 2,94 (m, 1H), 2,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 1,20 (dd, *J* = 6,9, 1,6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 337,06 $[M+H]^+$.

Etapa 6. Síntesis de 1-[4-(4-fluorofenil)-6-yodo-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1(9),2,5,7,11-pentaen-10-il]etanona ***(C220)***

Se preparó 1-[4-(4-fluorofenil)-6-yodo-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1(9),2,5,7,11-pentaen-10-il]etanona (**C220**) a partir de 1-[4-(4-fluorofenil)-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-10-il]etanona **C219** mediante yodación con N-yodosucinimida mediante el uso del método descrito para el compuesto **1**. 1-[4-(4-fluorofenil)-6-yodo-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-10-il]etanona (206,3 mg, 68 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,58 (ddt, *J* = 8,4, 5,7, 2,7 Hz, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 3,21 - 3,02 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 462,95 $[M+H]^+$.

Etapa 7. Síntesis de (E)-3-[10-acetil-4-(4-fluorofenil)-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1(9),2,5,7,11-pentaen-6-il]prop-2-enoato de metilo ***(C221)***

Se cargó un vial de microondas de 2-5 ml con 1-[4-(4-fluorofenil)-6-yodo-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-10-il]etanona **C220** (100 mg, 0,1972 mmol) y DMA (2 ml). Se añadieron acrilato de metilo (40 µl, 0,44 mmol) y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (90 µl, 0,42 mmol) y la solución se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $Pd(PtBu_3)_2$ (12 mg, 0,02 mmol) y la reacción se selló y se calentó hasta 80 ºC durante 1 hora. Se añadieron agua (5 ml) y diclorometano (5 ml) y la mezcla se pasó a través de un separador de fases. Se recogió la fase orgánica y se evaporó el solvente. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptano) proporcionó el producto. (E)-3-[10-acetil-4-(4-fluorofenil)-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-6-il]prop-2-enoato de metilo (78,8 mg, 91 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,49 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,44 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,29 - 3,13 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 421,1 $[M+H]^+$.

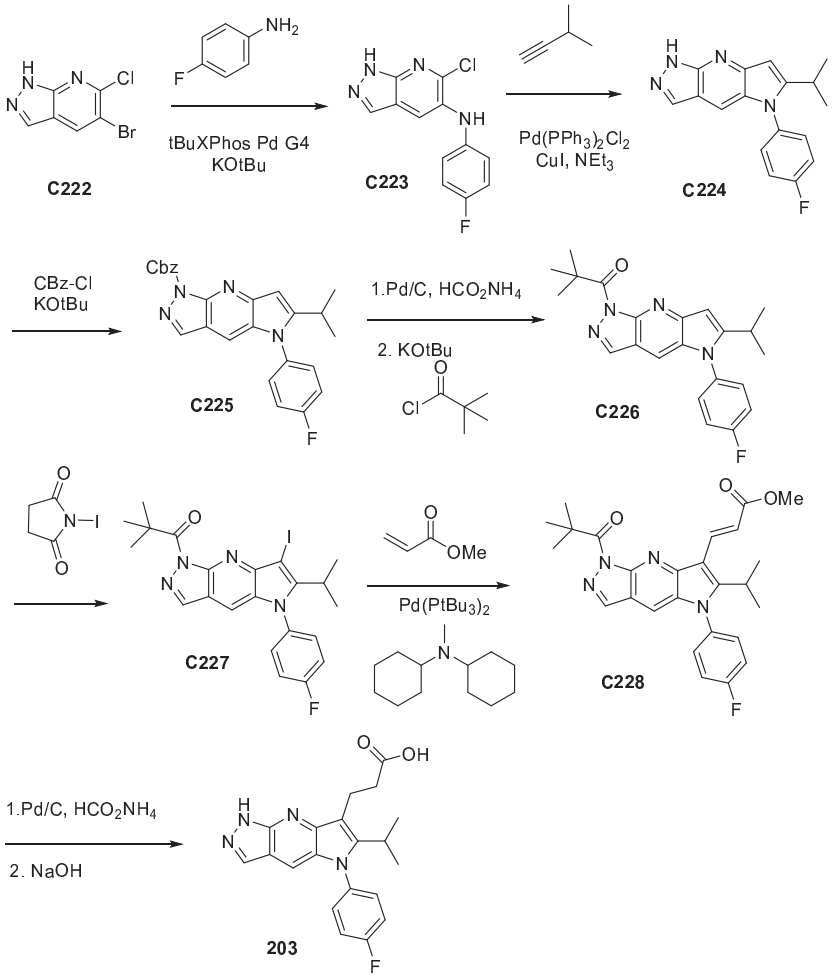
Etapa 8. Síntesis de ácido 3-[4-(4-fluorofenil)-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-6-il]propanoico **(202)**

Se cargó un vial de centelleo de 20 ml con (E)-3-[10-acetil-4-(4-fluorofenil)-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-6-il]prop-2-enoato de metilo **C221** (70 mg, 0,16 mmol), paladio sobre carbono (103 mg, 0,97 mmol) y formiato de amonio (112 mg, 1,78 mmol). Se añadió MeOH (4 ml) y la reacción se calentó hasta 60 ºC durante 30 minutos. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con MeOH y diclorometano. El filtrado se evaporó y el material crudo se disolvió en THF (3ml) y MeOH (1,5 ml). Se añadió NaOH (3,2 ml de 1 M, 3,2 mmol) y la reacción se calentó hasta 50 ºC. Se evaporó el solvente y el residuo se disolvió en un mínimo de agua. Se añadió HCl (3,2 ml de 1 M, 3,200 mmol), lo que formó un precipitado. El solvente se evaporó y se recogió en un mínimo de DMSO. La purificación mediante cromatografía de fase inversa

(columna C18. Gradiente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto. ácido 3-[4-(4-fluorofenil)-5-isopropil-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-6-il]propanoico (38,6 mg, 64 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ δ 12,95 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51 – 7,32 (m, 4H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 1,60 – 1,50 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,11 – 1,02 (m, 2H). LCMS *m/z* 367,11 $[M+H]^+$.

Compuesto 203

*ácido 3-[10-(4-fluorofenil)-11-isopropil-2,4,5,10-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-12-il]propanoico (**203**)*

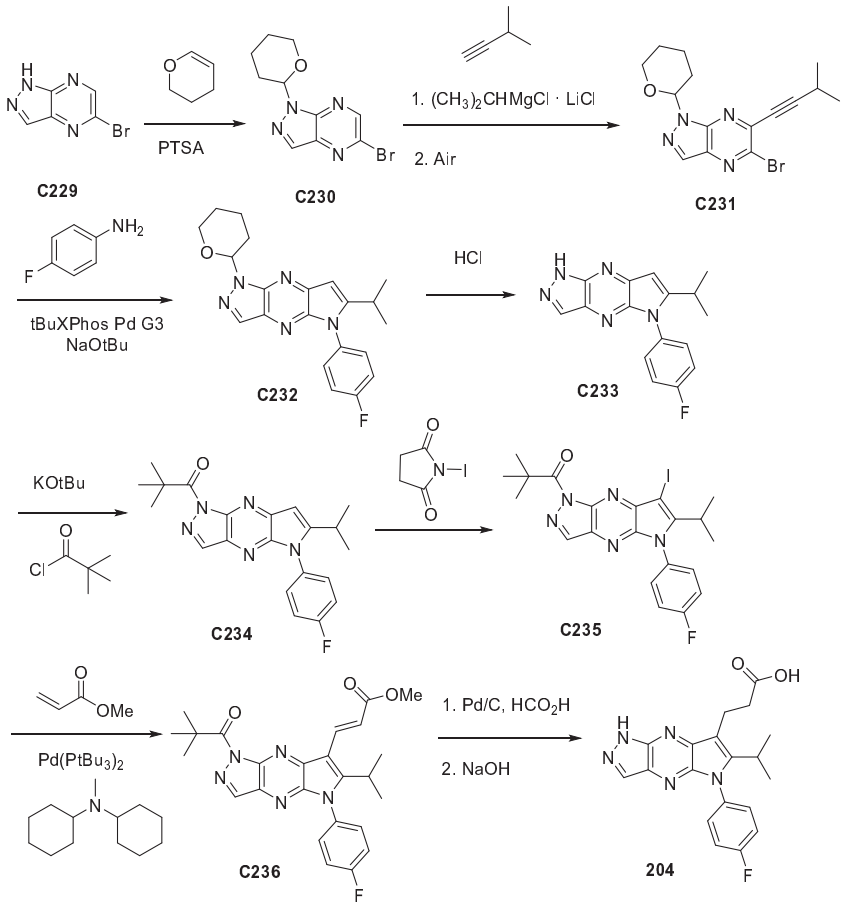


El compuesto **203** se preparó a partir de 5-bromo-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **C222** en nueve etapas mediante el uso de un método análogo al descrito para la preparación de **202**. En este ejemplo, se usó el intermediario protegido con CBz **C225** para preparar **C226.** El compuesto **C225** se preparó mediante aminación de Buchwald con 4-fluoranilina, acoplamiento de Sonagashira con 3-metilbut-1-ino, después protección con CBz (como se describió en la preparación **S2**). El grupo protector CBz se intercambió por un grupo carbonilo tBu mediante hidrogenación por transferencia, después acilación como se describió en la preparación del compuesto. **189**. La purificación mediante cromatografía de fase inversa

(columna C18. Gradiente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto. ácido 3-[10-(4-fluorofenil)-11-isopropil-2,4,5,10-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-12-il]propanoico (9,9 mg, 78 %). LCMS *m/z* 367,02 $[M+H]^+$.

Compuesto 204

*Ácido 3-[10-(4-fluorofenil)-11-isopropil-2,4,5,8,10-pentazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7), 5,8,11-pentaen-12-il]propanoico (**204**)*



*Preparación de 5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]pirazina **C230***

El grupo protector THP se añadió al material de partida. **C229** como se describió en la preparación del compuesto **38**.

*Preparación de 5-bromo-6-(3-metilbut-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]pirazina (**C231**)*

A una solución de 3-metilbut-1-ino (72 mg, 1,06 mmol) en THF (1,0 ml) se le añadió lentamente clorolitio de cloro(isopropil)magnesio (598 µl de 1,3 M, 0,78 mmol). Tras agitar la mezcla durante 15 min, la reacción se calentó a 40 ºC durante 45 min y se enfrió hasta -78 ºC. Se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]pirazina **C229** (100 mg, 0,35 mmol) en THF (1,0 ml). La reacción se agitó 30 min a -78 ºC, después se calentó hasta 0 ºC, se agitó durante 30 min, se calentó hasta temperatura

ambiente, se agitó 1 h. después se calentó a 65 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se retiró la tapa y la solución se agitó al aire libre durante 45 minutos. La reacción se inactivó con HCl 1 M y se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) dio 5-bromo-6-(3-metilbut-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]pirazina (83 mg, 64 %). RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,22 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,80 (td, *J* = 11,5, 2,6 Hz, 1H), 2,95 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,15 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 345,11 $[M+H]^+$.

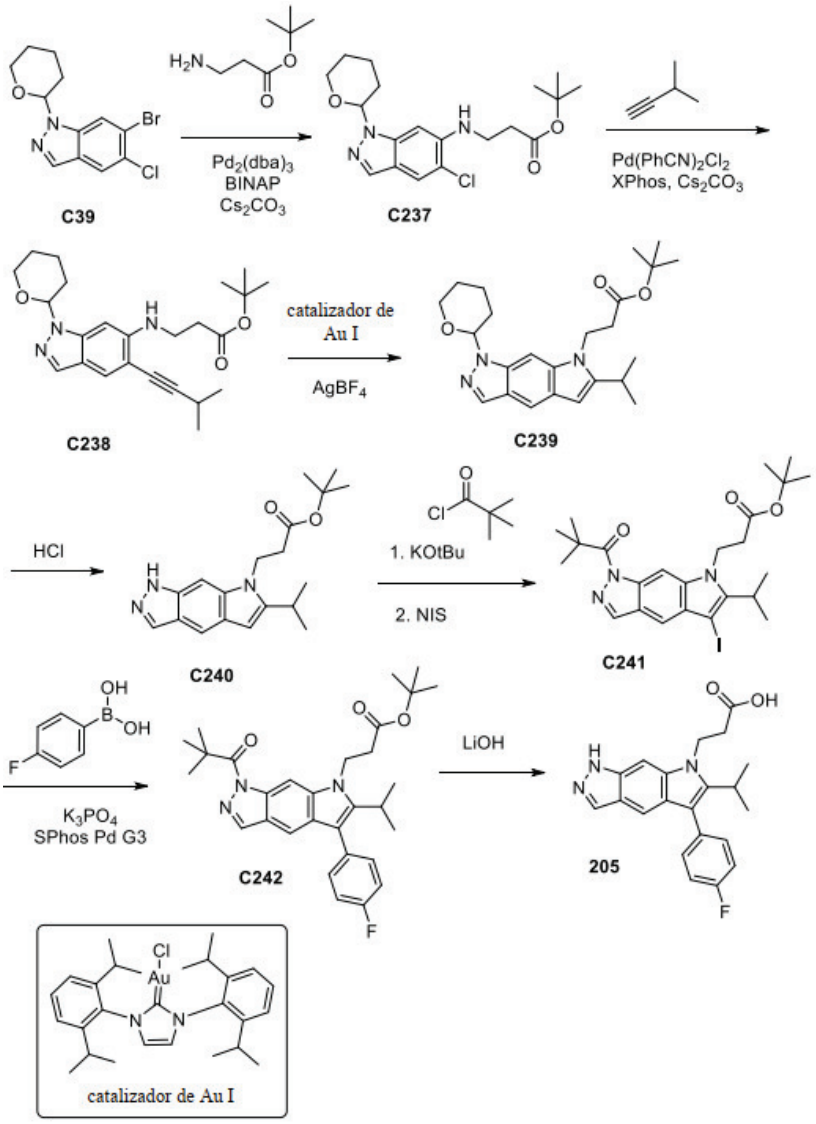
*Preparación de ácido 3-[10-(4-fluorofenil)-11-isopropil-2,4,5,8,10-pentazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-12-il]propanoico (**204**)*

El compuesto **204** se preparó a partir de 5-bromo-6-(3-metilbut-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]pirazina **C231** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **203.**

Purificación mediante HPLC de fase inversa. (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micras). Gradiente: MeCN en H_2O con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el ácido 3-[10-(4-fluorofenil)-11-isopropil-2,4,5,8,10-pentazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-12-il]propanoico (8,8 mg, 23 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,60 (s, 1H), 12,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,11 (dd, *J* = 14,3, 7,3 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 368,19 $[M+H]^+$.

Compuesto 205

*ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]propanoico (**205**)*



Etapa 1. Síntesis de 3-[(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il)amino]propanoato de terc-butilo **(C237)**

En un vial de microondas de 30 ml se cargó 6-bromo-5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol **C39** (420 mg, 1,331 mmol), 3-aminopropanoato de terc-butilo (250 mg, 1,72 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (60 mg, 0,07 mmol), rac-BINAP (43 mg, 0,07 mmol) y Cs_2CO_3 (668 mg, 2,10 mmol). Se añadió THF (12 ml). La mezcla se burbujeó con N_2. El vial se selló y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se repartió en EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptano) proporcionó el producto. 3-[(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il)amino]propanoato de terc-butilo (420 mg, 83 %). RMN al ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,74 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,53 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 4,03 - 3,83 (m, 1H), 3,68 (ddd, *J* = 11,5, 9,9, 3,2 Hz, 1H), 3,45 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,58

(t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,54 - 2,37 (m, 1H), 2,21 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,46 (m, 3H), 1,41 (s, 9H). LCMS *m/z* 380,18 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de 3-[[5-(3-metilbut-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il]amino]propanoato de terc-butilo ***(C238)***

En un tubo de microondas de 30 ml se cargó $PdCl_2(PhCN)_2$ (33 mg, 0,09 mmol), X-Phos (100 mg, 0,21 mmol), Cs_2CO_3 (910 mg, 2,80 mmol) y acetonitrilo (2 ml). La mezcla se burbujeó con N_2. Se añadió3-[(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il)amino]propanoato de terc-butilo **C237** (420 mg, 1,11 mmol) en acetonitrilo (8 ml). Después de 5 minutos, se añadió 3-metilbut-1-ino (202 mg, 2,96 mmol) en acetonitrilo (2 ml). El vial se selló y se calentó a 80 ºC durante 2,5 h. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en NH_4Cl saturado, se extrajo con diclorometano (3 x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptano) proporcionó el producto. 3-[[5-(3metilbut-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il]amino]propanoato de terc-butilo (400 mg, 88 %). LCMS *m/z* 411,78 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 3-(6-isopropil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[3,2-f] indazol-7-il)propanoato de terc-butilo ***(C239)***

Una mezcla de 3-[[5-(3-metilbut-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il]amino]propanoato de terc-butilo **C238** (186 mg, 0,42 mmol), [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-cloro-oro (14 mg, 0,02 mmol) y $AgBF_4$ (12 mg, 0,06 mmol) en heptano (10 ml) se agitó a 50 °C durante 6 h, después a 60 °C durante 36 horas. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptano) proporcionó el producto. 3-(6-isopropil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il)propanoato de terc-butilo (111 mg, 65 %). RMN ^1H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,09 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,31 (m, 2H), 4,06 (ddd, *J* = 10,3, 4,2, 2,5 Hz, 1H), 3,82 (ddd, *J* = 11,4, 9,8, 3,1 Hz, 1H), 3,24 - 3,02 (m, 1H), 2,89 - 2,61 (m, 3H), 2,40 - 2,05 (m, 2H), 1,94 - 1,63 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,38 (dd, *J* = 6,8, 3,4 Hz, 6H).

Etapa 4. Síntesis de 3-(6-isopropil-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il)propanoato de terc-butilo ***(C240)***

A una solución de 3-(6-isopropil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il)propanoato de terc-butilo **C239** (193 mg, 0,45 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió metanol (sal clorhidrato) (3 ml de 1,25 M, 3,75 mmol) (HCl en MeOH). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió con hielo seco. Se añadió KO*t*Bu (1,5 ml de 1 M, 1,5 mmol) para ajustar el pH a ~pH 9. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se añadió salmuera. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptano) proporcionó el producto. 3-(6-isopropil-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il)propanoato de terc-butilo (80 mg, 54 %). RMN ^1H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,02 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*

= 1,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 328,29 $[M+H]^+$.

Etapa 5. Síntesis de 3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-yodo-6-isopropil-pirrolo [3,2-f]indazol-7-il]propanoato de terc-butilo ***(C241)***

El compuesto **C240** se preparó mediante protección con pivaloilo como se describió para el compuesto **188**, después yodación con *N*-yodosuccinimida como se describió en la preparación del compuesto **1** proporcionó **C241**. 3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-yodo-6-isopropil-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]propanoato de terc-butilo (93 mg, 71 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,40 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,62 - 4,40 (m, 2H), 3,48 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,82 - 2,64 (m, 2H), 1,60 (s, 9H), 1,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,47 (s, 9H). LCMS *m/z* 537,22 $[M+H]^+$.

Etapa 6. Síntesis de 3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]propanoato de terc-butilo ***(C242)***

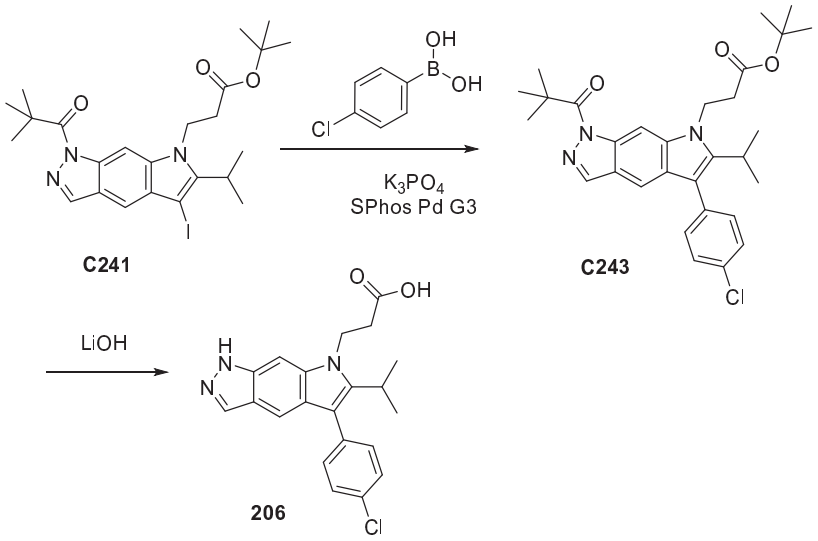
Se cargó un vial de microondas de 5 ml con 3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-yodo-6-isopropil-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]propanoato de terc-butilo **C241** (46 mg, 0,09 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (37 mg, 0,26 mmol), 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (150 µl). La solución se burbujeó con N_2. Se añadieron K_3PO_4 (70 mg, 0,33 mmol) y SPhos G3 (5 mg, 0,006 mmol). El vial se selló y se calentó a 80 ºC en microondas durante 1 h. La mezcla se evaporó. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con diclorometano (3 x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-30 % en heptano) proporcionó el producto. 3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirrolo[3,2-f]indazol-7-il]propanoato de terc-butilo (33 mg, 76 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformod) δ 8,45 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 2H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 4,76 - 4,49 (m, 2H), 3,40 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,96 - 2,73 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,52 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 506,34 $[M+H]^+$.

Etapa 6. Síntesis de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]propanoico ***(205)***

Una mezcla de 3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]propanoato de terc-butilo **C242** (33 mg, 0,07 mmol) y LiOH (130 µl de 5 M, 0,65 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (0,5 ml) se agitó a 50 ºC durante 18 h. Se añadieron otros 0,2 ml de LiOH 1 M y se agitó a 65 ºC durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml), se acidificó con HCl 6 M, se diluyó con DMSO (1 ml). La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-90 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el producto. ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]propanoico (Sal de yrifluoroacetato) (23,8 mg, 68 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 3H), 7,36 - 7,17 (m, 2H), 4,51 (dd, *J* = 8,9, 6,4 Hz, 2H), 3,36 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,89 - 2,63 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 366,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 206

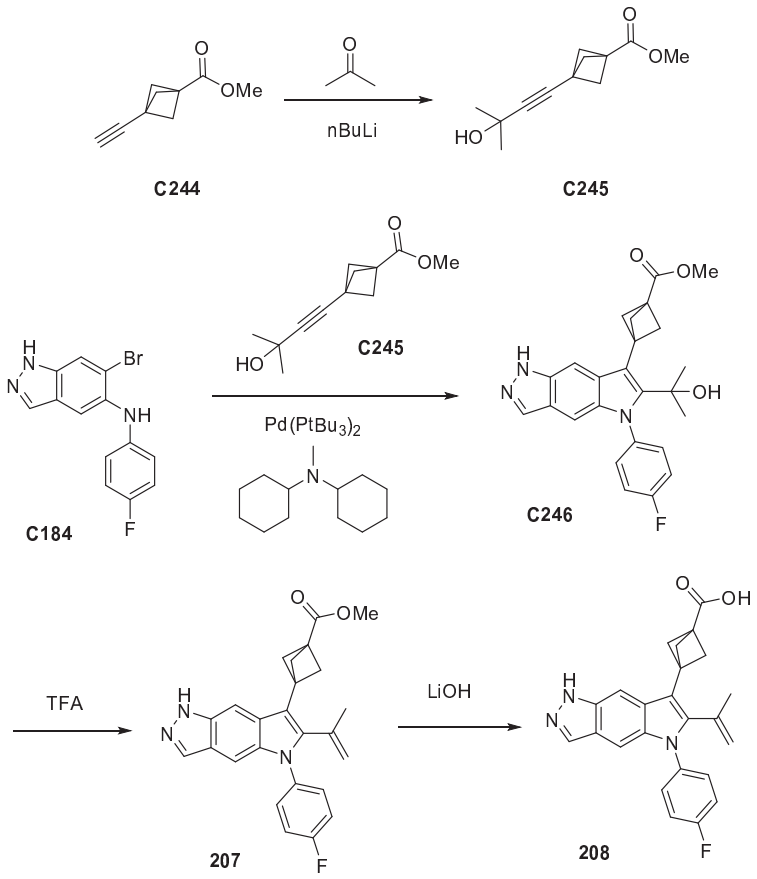
*Ácido 3-[5-(4-clorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]propanoico (**206**)*



El compuesto **206** se preparó a partir de 3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-yodo-6-isopropil-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]propanoato de *terc*-butilo **C241** y ácido 4-cloroborónico como se describió para la preparación del compuesto **205**. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-90 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) proporcionó el producto. Ácido 3-[5-(4-clorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]propanoico (sal de trifluoroacetato) (18,3 mg, 50 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,66 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 3H), 7,44 - 7,38 (m, 3H), 4,59 - 4,32 (m, 2H), 3,38 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 8,9, 6,3 Hz, 2H), 1,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 382,12 $[M+H]^+$.

Compuesto 207 y 208

*3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropenil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (**207**) y ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropenil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (**208**)*



*Etapa 1. Síntesis de 3-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo **(C245)***

Una solución de 1-etinilbiciclo[1.1.1]pentano-3-carboxilato de metilo **C244** (375 mg, 2,50 mmol) en THF (11,4 ml) se enfrió hasta -78 °C (baño de hielo seco/acetona) en atmósfera de N_2. Después de 15 minutos, se añadió gota a gota butillitio (1,7 ml de 1,6 M, 2,72 mmol). Se dejó agitar la reacción durante 30 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota acetona (1,8 ml, 24,51 mmol) (secada sobre tamices mol de 4 A) a la solución. Después de 30 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso sat., después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-30 % en heptano, después EtOAc al 30-70 % en heptano) proporcionó el producto. 3-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (175 mg, 34 %). RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,69 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,52 (s, 6H).

*Etapa 2. Síntesis de 3-[5-(4-fluorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirrolo[2,3-]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo **(C246)***

En un vial de microondas de 30 ml, se burbujeó con N_2 una solución de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina (250 mg, 0,79 mmol), 3-(3-hidroxi-3-metil-but-1-

inil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo **C245** (210 mg, 1,01 mmol) y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (0,43 ml, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml). Se añadió $Pd(PtBu_3)_2$ (43 mg, 0,08414 mmol). El vial se selló y se calentó a 60 °C durante 2 h y después se calentó a 80 °C durante 44 h. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en MeOH/diclorometano al 20 %, se adsorbió sobre gel de sílice, se evaporó hasta la sequedad y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en heptano) para producir el producto. 3-[5-(4-fluorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (218 mg, 47 %). LCMS *m/z* 434,28 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropenil-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il] biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo ***(207)***

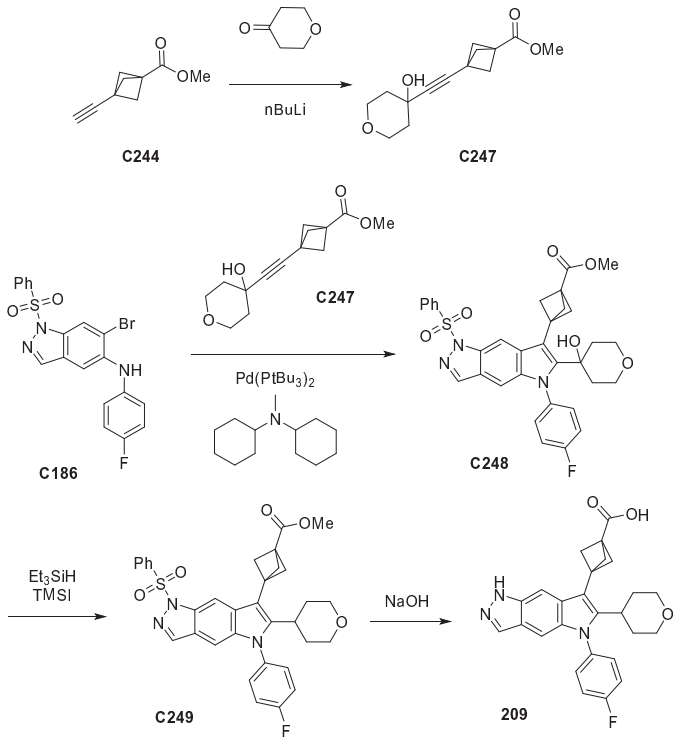
Una solución oscura de 3-[5-(4-fluorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo **C246** (200 mg, 0,46 mmol) en TFA (2 ml, 25,96 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-30 % en diclorometano) proporcionó el producto. 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropenil-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]biciclo [1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (110 mg, 57 %). RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,41 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 3H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 5,50 - 5,38 (m, 1H), 5,30 (dd, *J* = 2,2, 1,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 2,40 (s, 3H). LCMS *m/z* 416,32 $[M+H]^+$..

Etapa 4. Síntesis de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropenil-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico ***(208)***

3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropenil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo [1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo **207** (59 mg) en THF (2 ml), MeOH (1 ml) y LiOH (200 µl de 5 M, 1,0 mmol) se calentó a 50 ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió 1 ml de HCl 1 M y la mezcla se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micras). Gradiente: MeCN en H_2O con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto. ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropenil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (36 mg, 31 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (s, 1H), 12,42 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,5, 5,2, 2,7 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,48 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 2,2, 1,1 Hz, 1H), 2,46 (s, 6H), 1,68 (d, J = 1,2 Hz, 3H). LCMS *m/z* 402,32 $[M+H]^+$.

Compuesto 209

*Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (**209**)*



Etapa 1. Síntesis de 3-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)etinil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo ***(C247)***

Una solución de 3-etinilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo **C244** (491 mg, 3,27 mmol) en THF (15 ml) se enfrió con un baño de hielo seco y acetona en atmósfera de N_2. Después de 15 min, se añadió gota a gota n-butillitio (2,2 ml de 1,6 M, 3,46 mmol) en hexanos. Después de 30 min, se añadió tetrahidropiran-4-ona (1,25 ml, 13,5 mmol). Después de 30 min, se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre solución de NH_4Cl acuoso sat. y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano). 3-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)etinil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (290 mg, 35 %). RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,90 (dt, *J* = 11,7, 4,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (ddd, *J* = 11,7, 8,7, 3,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,02 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,79 (ddd, *J* = 12,8, 8,8, 3,9 Hz, 2H).. LCMS *m/z* 251,14 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo ***(C248)***

Se combinaron 3-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)etinil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo **C247** (75 mg, 0,30 mmol), 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-N-(4-fluorofenil)indazol-5-amina **C186** (100 mg, 0,15 mmol) y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (85 µl, 0,40 mmol) en un vial de 4 ml. La mezcla se colocó al vacío y se purgó con nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (1,0 ml) y la mezcla se extrajo suavemente al vacío y se purgó con nitrógeno (3 x). Se añadió tritert-butilfosfano de paladio (8 mg, 0,02 mmol), la mezcla se volvió a colocar

al vacío y se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante toda la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente y diluir con THF, se añadió Celite® y la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) produjo 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (99 mg, 107 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,54 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 4H), 6,93 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 2H), 2,76 (s, 6H), 1,72 (td, *J* = 12,7, 4,8 Hz, 2H), 1,59 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 616,49 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo ***(C249)***

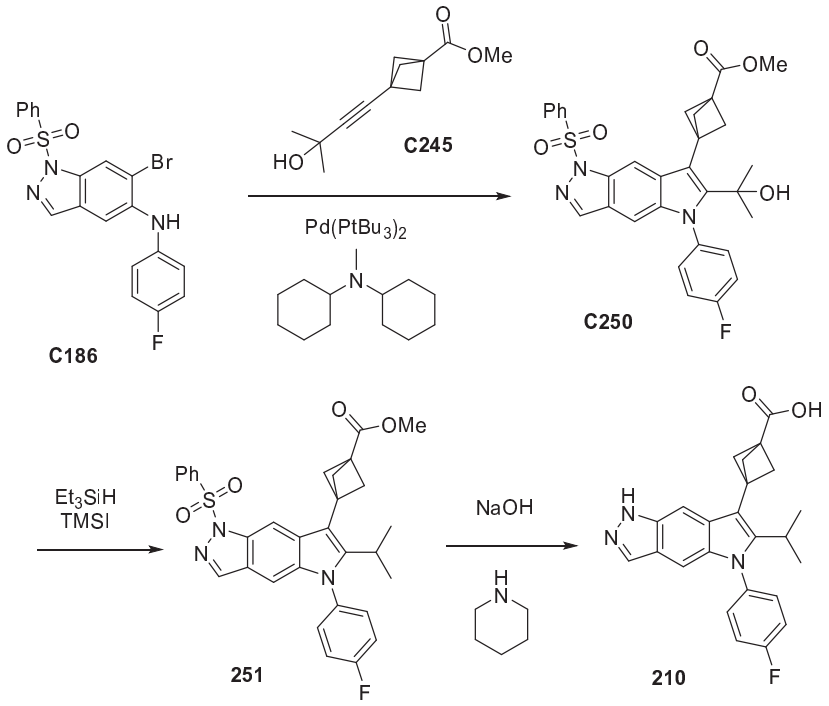
A una solución de 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo **C248** (50 mg, 0,08 mmol) y trietilsilano (64 µl, 0,40 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió yodo(trimetil)silano (60 µl, 0,42 mmol) a temperatura ambiente y después la reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos. Se añadieron metanol y Celite® y la mezcla se concentró hasta la sequedad. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) produjo 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (18,4 mg, 38 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,49 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 6,89 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,46 - 3,29 (m, 3H), 2,80 (s, 6H), 1,76 (qd, J = 12,5, 12,0, 4,2 Hz, 2H), 1,64 (s, 2H). LCMS m/z 600,42 $[M+H]^+$.

Etapa 4. Síntesis de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico ***(209)***

Se añadió una solución acuosa de NaOH (150 µl de 2 M, 0,30 mmol) a una solución de 3-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo **C249** (18,4 mg, 0,031 mmol) y piperidina (30 µl, 0,30 mmol) en THF (1 ml) y metanol (0,1 ml). La reacción se agitó a 65 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró *al vacío* hasta la sequedad. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con TFA al 0,1 %) proporcionó el producto. ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (Ácido trifluoroacético (0,5)) (3,7 mg, 23 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Acetona-d_6) δ 11,93-10,72 (bs, 2H), 7,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 2H), 3,51 (ddt, *J* = 12,1, 8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,40 (td, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,82 - 1,62 (m, 4H). LCMS *m/z* 446,38 $[M+1]^+$.

Compuesto 210

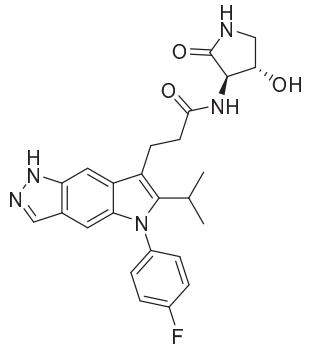
*Ácido 3-(5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo [2,3-f] indazol-7-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (**210**)*



El compuesto **210** se preparó a partir de **C186** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **209**. Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]bicicl[1.1.1]pentano-1-carboxílico (37,9 mg, 29 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,56 (s, 2H), 7,93 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,33 (m, 4H), 6,86 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,50 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,57 (s, 6H), 1,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 404,31 $[M+H]^+$.

Compuesto 211

*3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-N- [(3S,4R) -4-hidroxi-2-oxo-pirrolidina-3-il]propanamida (**211**)*



*3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-N- [(3S,4R) -4-hidroxi-2-oxo-pirrolidina-3-il]propanamida (**211**)*

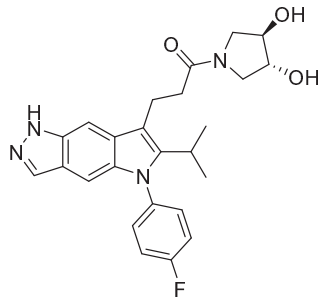
A una mezcla de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (60 mg, 0,16 mmol) y (3S,4R)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona (24 mg, 0,2

mmol) en DMSO (1,5 ml) se le añadió TEA (70 µl, 0,50 mmol) y HATU (80 mg, 0,21 mmol). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante ~2 h. Purificación mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente. MeCN al 20-90 % en agua que contiene ácido fórmico).

3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-N-[(3S,4R) -4-hidroxi-2-oxo-pirrolidina-3-il]propanamida (45 mg, 56 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,22 (m, 4H), 7,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,74 - 2,62 (m, 2H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 464,25 $[M+H]^+$.

Compuesto 212

*1-[(3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-ilo]propan-1-ona (**212**)*

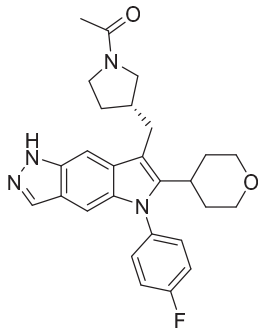


*1-[(3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-ilo]propan-1-ona (**212**)*

A una mezcla de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (60 mg, 0,16 mmol) y (3R,4R)-pirrolidin-3,4-diol (21 mg, 0,19 mmol) en DMSO (1,5 ml) se le añadió TEA (70 µl, 0,50 mmol) y HATU (80 mg, 0,21 mmol). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante ~2 h. Purificación mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente. MeCN al 20-90 % en agua que contiene ácido fórmico). 1-[(3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-ilo]propan-1-ona (16 mg, 21 %). RMN ^{1}H (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,08 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,20 (m, 4H), 7,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,03 (tq, J = 3,3, 1,7 Hz, 2H), 3,65 - 3,45 (m, 3H), 3,26 (dd, J = 9,9, 7,3 Hz, 3H), 3,09 (hept, J = 7,2 Hz, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 451,74 $[M+H]^+$.

Compuesto 213

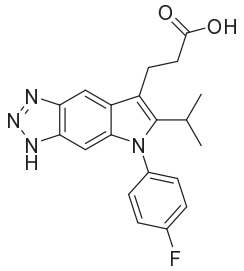
*1-[(3S)-3-[[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]pirrolidin-1-ilo]etanona (**213**)*



El compuesto **213** se preparó en tres etapas a partir del compuesto **S7** y (3S)-3-formilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **153**. En este ejemplo, se usaron metil(difenil)silano y ácido metanosulfónico en la etapa de alquilación reductora. En la etapa 2, se usó la hidrogenación por transferencia con formiato de amonio y paladio sobre carbono para eliminar los dos grupos protectores Cbz. 1-[(3S)-3-[[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]metil]pirrolidin-1-ilo]etanona (3,4 mg, 6 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 4H), 6,96 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,66 - 3,43 (m, 3H), 3,31 - 3,20 (m, 3H), 3,13 - 2,89 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,89 - 1,54 (m, 5H). LCMS *m/z* 461,28 $[M+1]^+$.

Compuesto 214

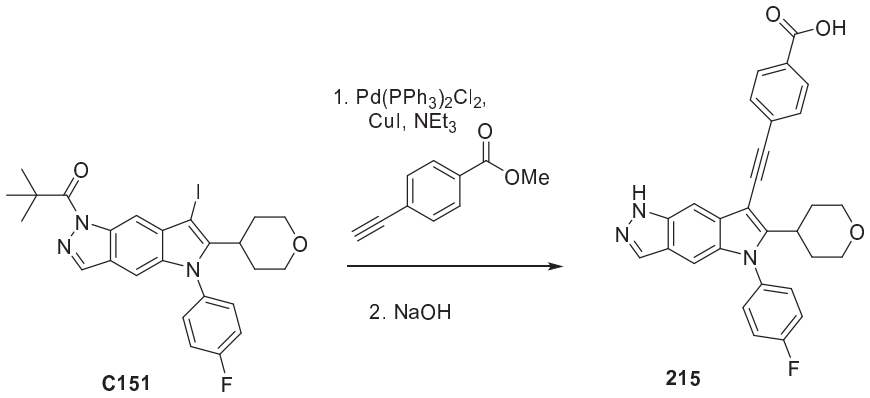
*Ácido 3-(5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-3,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-f] indol-7-il)propanoico (**214**)*



El compuesto **214** se preparó a partir de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-3,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-f]indol mediante el uso de un método análogo al descrito para el compuesto **40**. Se preparó 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-3,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-f]indol como se describió para el compuesto **199**. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 7,97 (s br, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 4H), 6,97 (s br, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 3,02 (hept, J = 7,2 Hz, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 1,25 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 367,15 $[M+H]^+$.

Compuesto 215

*Ácido 4-[2-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]etinil]benzoico (**215**)*



Se cargó un vial de microondas con 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C151** (254 mg, 0,41 mmol) y 4-etinilbenzoato de metilo (93 mg, 0,58 mmol) y se disolvió en DMF (1 ml) y TEA (1 µl). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. A continuación, se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (12 mg, 0,02 mmol) y CuI (12 mg, 0,06 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 ºC durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se pasó la mezcla a través de un separador de fases y se evaporó el solvente.

La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-25 % en heptano), después mediante el método HPLC de fase inversa: Columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micras). Gradiente: MeCN en H_2O con ácido trifluoroacético al 0,1 % proporcionó 4-[2-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]etinil]benzoato de metilo (34 mg). Este material se disolvió en THF (1000 µl) y MeOH (500 µl), después se añadió NaOH (413 µl de 1 M, 0,41 mmol) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 30 minutos. El solvente se evaporó y el material crudo se disolvió en un mínimo de agua. Se añadió HCl (413 µl de 1 M, 0,41 mmol) para formar un precipitado. El solvente se evaporó y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %), y después SFC para producir el producto. ácido 4-[2-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f] indazol-7-il]etinil]benzoico (6 mg, 3 %). RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,89 - 7,81 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,55 - 2,41 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 480,13 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 2. Ensayos para detectar y medir las propiedades moduladoras de la AAT de los compuestos

A. Ensayo de función de AAT (Ensayo MSD Línea Celular NL20-SI)

La alfa-1 antitripsina (AAT) es un SERPIN (inhibidor de la serina proteasa) que inactiva las enzimas al unirse a ellas covalentemente. Este ensayo midió la cantidad de AAT funcionalmente activa en una muestra en presencia de los compuestos 1-215 descritos mediante la determinación de la capacidad de la AAT para formar un complejo irreversible con la elastasa de neutrófilos humanos (hNE). En la práctica, la muestra (sobrenadante celular,

muestra de sangre u otra) se incubó con un exceso de hNE para permitir que se formara el complejo AAT-Elastasa con toda la AAT funcional en la muestra. A continuación, este complejo se capturó en una microplaca recubierta con un anticuerpo anti-AAT. El complejo capturado en la placa se detectó con un anticuerpo anti-elastasa marcado y se cuantificó mediante el uso de un conjunto de estándares de AAT que abarcan el intervalo de concentración presente en la muestra. Se usaron un lector de placas Meso Scale Discovery (MSD), el etiquetado con etiquetas Sulfo y microplacas para proporcionar una alta sensibilidad y un amplio intervalo dinámico.

MATERIALES:

Reactivos/Placas	**Concentración**
Anti-Alfa-1-Antitripsina humana de cabra Anticuerpo Policlonal Usar a 5 µg/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS)	1 ml @ 1 mg/ml
Elastasa de neutrófilos humanos Solución madre a 3,4 µM (0,1 mg + 1 ml de PBS) Se trabaja a 1 µg/ml (34 nm) en tampón de Ensayo MSD (albúmina de suero bovino al 1 % (BSA))	100 µg liofilizado
Anticuerpo Monoclonal anti-Elastasa de Neutrófilos humana de ratón Etiquetado con sulfo @ 12:1 mediante el uso de éster de N-hidroxisuccinimida (NHS) Sulfo-tag MSD Gold; usar a 0,45 µg/ml en el tampón del ensayo MSD (BSA al 1 %)	900 µg/ml
M-AAT (Alfa-1-Antitripsina)	5 mg liofilizado
Bloqueador A de MSD (BSA) Solución al 5 % en PBS para bloquear Solución al 1 % en PBS para tampón del ensayo	250 ml
Tampón T de Lectura MSD (4X) con surfactante	1 l o 250 ml
Placas de alta unión MSD 384 Polipropileno para dilución en placa de 384 pocillos Placa de 384 pocillos de pocillos negros tratados para cultivo de tejido	

INSTRUMENTO(S):

Meso Sector S600
Bravo
Dispensador de lavado
Combi Multidrop

PROTOCOLO DE ENSAYO

Día 1: Cultivo Celular

1. Cosechar las células epiteliales bronquiales humanas NL20 que expresan Z-AAT humano en OptiMEM™ que contiene Pen/Estrep (P/S)
2. Sembrar a 16,000 células/pocillo en 30 µl (placa de 384 pocillos)
3. Centrifugar las placas brevemente hasta la velocidad (1200 rpm) y colocarlas en una incubadora a 37 °C durante toda la noche

Día 2: Adición de compuestos y recubrimiento de las placas con anticuerpo de captura

Adición de compuestos:

1. Dispensar 40 µl de OptiMEM™ (P/S) con doxiciclina (solución madre1:1000 = 0,1 µM final) en cada pocillo de la placa de compuesto mediante el uso de un Combi Multidrop en la campana
2. Retirar la placa con células de la incubadora, voltear/secar y llevarla inmediatamente a Bravo para transferir los compuestos
3. Regresar las placas a la incubadora durante toda la noche

Recubrir placas MSD

1. Diluir el anticuerpo de captura (anti-AAT policlonal de cabra) a 5 µg/ml (1:200) en PBS (sin BSA).
2. Dispensar 25 µl de anticuerpo de captura diluido en todos los pocillos de la placa MSD de 384 pocillos de alta unión mediante el uso del Multidrop equipado con un casete estándar.
3. Incubar durante toda la noche a 4 °C

Preparar Soluciones del Bloqueador A (BSA)

1. Preparar una solución del bloqueador A (BSA) de MSD al 5 % de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
2. Diluir posteriormente el bloqueador A de MSD al 5 % en PBS al 1 % (bloqueador A) según sea necesario.

Día 3: Ejecutar el ensayo MSD

Placas de bloqueo

1. Lavar la placa 1x con 50 µl de tampón de lavado (PBS + Tween 20 al 0,5 %) y añadir 35 µl de tampón de Bloqueo A al 5 % para bloquear la unión no específica en el dispensador de lavado
2. Rotar las placas en el agitador durante 1 hora a 600 rpm

Preparar estándares de M-AAT

1. Diluir la solución madre de M-AAT hasta 1,6 µg/ml en el Bloqueador A de BSA al 1 % (solución madre a -70 ºC); después preparar diluciones seriadas 12 x 1:2 en Bloqueador A al 1 %
2. La concentración final de partida superior en la placa MSD es de 320 ng/ml. Estas diluciones corresponden a una concentración final de 320, 160, 80, 40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,312, 0,156 ng/ml.

Placa de dilución

1. Añadir 80 µl de tampón de ensayo al 1 % a todos los pocillos excepto a las columnas 1/24 (estándares) con Multidrop Combi

2. Añadir los estándares diluidos a las columnas 1 y 24

3. Centrifugar las placas de dilución a 1200 rpm brevemente

Placa con células

1. Aspirar las columnas que tendrán los estándares de las placas con células en la campana mediante el uso de un aspirador de 16 pines

Preparar la elastasa de neutrófilos humana (hNE)

1. Preparar 1 µg/ml de la elastasa de neutrófilos humanos mediante su dilución en el bloqueador A al 1 %.

a. Vial pequeño de 100 µg: añadir 1 ml de PBS (100 µg/ml)

A continuación, puede diluirse 1:100 en tampón de ensayo al 1 % para obtener una concentración final de 1 µg/ml

MSD: añadir hNE (20 µl/pocillo)

1. Después de bloquear la placa MSD durante al menos 1 hora, lavar la placa 1x con 50 µl de tampón de lavado (PBS + Tween 20 al 0,5 %) y después añadir 20 µl de hNE a cada pocillo

Bravo - Placa con Células - Placa de dilución - Placa MSD

Mediante el uso de Bravo, aspirar 10 µl de la placa con células, y transferir a la placa de dilución (dilución de 9 veces)

1. Mezclar 25 µl 3x, después aspirar 5 µl, transferir a la placa MSD (dilución de 5 veces)

2. Mezclar 10 µl 3x. La dilución total es de 45 veces.

3. Agitar las placas a 600 rpm durante 1,5 horas

Añadir el anticuerpo anti-hNE para la detección funcional

1. Lavar la placa 1X con tampón de lavado

2. Añadir 25 µl del monoclonal de ratón anti-elastasa diluido a 0,45 µg/ml (1:2000) en el Bloqueador A al 1 % en todos los pocillos de las placas MSD de actividad funcional mediante el uso del lavador/dispensador

Nota: La dilución requerida para una señal suficiente debe determinarse para cada nuevo lote del anticuerpo marcado.

3. Incubar a temperatura ambiente mientras se agita a 600 rpm durante 1 hora.

Lavado final y lectura en el lector de imágenes MSD

1. Lavar la placa 1x, y añadir 25 µl del tampón de lavado a la placa.

2. Preparar tampón de lectura 2 x

3. Retirar el tampón de lavado de la placa MSD

4. Transferir 35 µl del tampón de lectura 2x a la placa MSD mediante el uso de Bravo y llevar al MSD para leer de inmediato

Realizar el análisis de los datos en el software MSD Discovery Workbench 4.0 y los valores de EC_{50} se determinaron mediante el uso de Genedata. Ver la Tabla 8 para ver los datos.

B. Ensayo Bioquímico (Ensayo de Actividad de Elastasa Z-AAT)

Este ensayo midió la modulación de los compuestos 1-215 sobre la actividad SERPIN de Z-AAT mediante el uso de la proteína Z-AAT purificada y la elastasa de neutrófilos humanos purificada (hNE). Normalmente, cuando la Z-AAT monomérica activa se encuentra con una proteasa tal como tripsina o elastasa, forma un complejo covalente "suicida" 1:1 en el que tanto la AAT como la proteasa se inactivan de forma irreversible. Sin embargo, los compuestos que se unen a Z-AAT pueden conducir a una disminución de la actividad SERPIN. En tales casos, cuando una proteasa se encuentra con Z-AAT unida a un compuesto, la proteasa escinde e inactiva la Z-AAT sin que ella misma se inactive.

MATERIALES

Reactivos

Tampón PBS (preparación de medios) + detergente BRIJ35 al 0,01 % (catálogo de Calbiochem #203728)

Medio Opti-MEM (Fisher 11058-021)

Elastasa de neutrófilos humanos (hNE, Athens Research #16-14-051200)

Solución madre 3,4 μM (0,1 mg/ml) preparada en acetato de sodio 50 mM, pH 5,5, NaCl 150 mM, almacenada a -80 °C

Sustrato de elastasa V (ES V, sustrato de péptido fluorescente MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, catálogo de Calbiochem #324740)

Solución madre 20 mM en DMSO, almacenada a -20 °C

Proteína Z-AAT purificada de plasma humano;

12,9 μM (0,67 mg/ml) Z-AAT Vertex Cambridge Muestra 4942, del paciente #061-SSN, almacenada a -80 C

Placas

Corning 4511 (384 pocillos negros con bajo volumen)

Instrumentos

PerkinElmer® EnVision™

PROTOCOLO DE ENSAYO

Preincubación de Z-AAT con Compuestos

1. Se incubaron 7,5 μl de Z-AAT (20 nM) con los compuestos 1-215 en una placa de GCA durante 1 hora a temperatura ambiente

Adición de hNE

1. Añadir 7,5 ul de solución de HNE (3 nM en PBS+BRIJ35 al 0,01 %) en la placa de GCA
2. Incubar la placa durante 30 minutos para permitir la formación del complejo suicida Z-AAT/HNE.

Adición de sustrato y lectura de la placa en PE Envision

1. 7,5 μl de sustrato (solución 300 μM de sustrato de elastasa (ES V) en PBS+BRIJ35 al 0,01 %) dispensados por pocillo en la placa de GCA
2. Leer inmediatamente en Envision.

Los compuestos 1-87, 89-140, 143-151, 154, 158, 160, 164-167, 170, 171, 173-183, 186, 189-208 y 210-215 tenían una relación IC_{50}/EC_{50} superior a 10 o una IC_{50} superior a 10 μM. Los compuestos 161, 162, 163, 172 y 209 tenían una IC_{50} superior a 3,33 μM.

C. DATOS DE EC50 PARA LOS COMPUESTOS 1 - 215

Los compuestos de la fórmula (**I**) son útiles como moduladores de la actividad de AAT. La Tabla 8 más abajo ilustra la EC_{50} de los compuestos 1-215 mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente (ensayos descritos anteriormente en el Ejemplo 2A). En la Tabla 8, más abajo, se aplican los siguientes significados. Para EC_{50}: "+++" significa < 1,16 μM; "++" significa entre 1,16 μM y 3,0 μM; "+" significa más de 3,0 μM. "N/A" significa actividad no evaluada.

Tabla 8. Datos de EC50 para los compuestos 1-215

Compuesto Núm.	Func. NL20 (EC50)
1	++
2	+
3	++
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	++
12	+
13	+++
14	+++
15	+
16	++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++
29	+++
30	+
31	++
32	++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+
38	++
39	++

Compuesto Núm.	Func. NL20 (EC50)
40	+
41	++
42	++
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	++
52	+++
53	+++
54	+
55	+++
56	++
57	++
58	++
59	+++
60	+
61	+
62	+
63	++
64	+
65	+
66	++
67	+++
68	+++
69	+
70	+++
71	+
72	++
73	+++
74	++
75	+++
76	+++
77	+++
78	+++
79	++
80	+++
81	++
82	+
83	++
84	++
85	++
86	+
87	++
88	++
89	+
90	+++
91	+++
92	+++
93	++
94	++

Compuesto Núm.	Func. NL20 (EC50)
95	++
96	+++
97	+++
98	++
99	+
100	++
101	+
102	+
103	+
104	+++
105	++
106	+++
107	+
108	++
109	++
110	++
111	++
112	+
113	++
114	+
115	++
116	+
117	++
118	+
119	++
120	+++
121	++
122	++
123	++
124	++
125	+
126	++
127	+++
128	++
129	+
130	+++
131	+++
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144	+++
145	+++
146	++
147	++
148	++
149	++

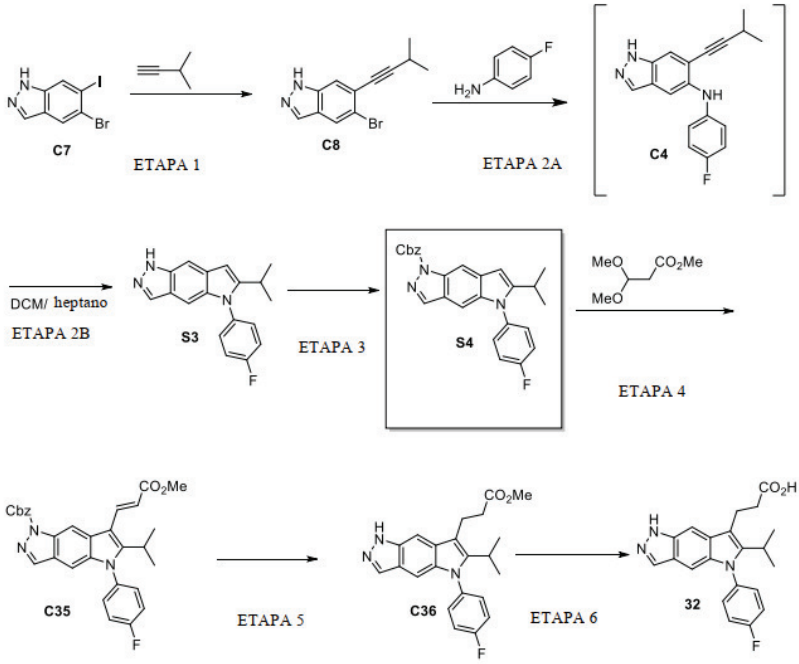
Compuesto Núm.	Func. NL20 (EC50)
150	++
151	++
152	++
153	++
154	++
155	+
156	+
157	+
158	+
159	++
160	+
161	+
162	++
163	++
164	+
165	++
166	+
167	++
168	++
169	++
170	++
171	+++
172	++
173	+
174	+
175	++
176	+++
177	++
178	++
179	+
180	++
181	+
182	++
183	+
184	+
185	++
186	+
187	N/A
188	++
189	++
190	+
191	+
192	++
193	++
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	+
203	+
204	+

Compuesto Núm.	Func. NL20 (EC50)
205	++
206	++
207	+
208	+++
209	+
210	+++
211	+
212	+
213	+
214	+
215	+++

Ejemplo 3: Preparación alternativa del compuesto 32

Compuesto 32

Ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico



Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-6-(3-metilbut-1-in-1-il)-1H-indazol ***(C8)***

C7 (300 g, 0,93 mol) se cargó en un reactor, al que a continuación se cargó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (32,6 g, 0,046 mol) y CuI (12,4 g, 0,07 mol). Después se cargó MTBE (3 l, 10 vol) y se inició la agitación. Se cargó dietilamina (210,6 g, 2,88 mol) en el reactor. La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC. Se cargó 3-metil-1-butino (75,94 g, 1,11 mol) en el reactor, que se selló. El reactor se calentó hasta una temperatura interna de 54 ºC. Después de cuatro horas, el reactor se enfrió hasta 25 ºC, y se cargó MTBE (1,5 l, 5 vol). Se cargó en el reactor una solución acuosa de cloruro de amonio (20 % en peso, 2,9 L, 9,7 vol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 25 ºC. Se interrumpió la agitación, se separaron las capas durante 30 minutos y se drenó la capa acuosa. Se cargó HCl 0,1 M (1,4 l, 4,5 vol) en el reactor y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se interrumpió la agitación, se separaron las capas durante 30 minutos

y se drenó la capa acuosa. Se cargó agua (1,62 l, 5 vol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se interrumpió la agitación, se separaron las capas durante 30 minutos y se drenó la capa acuosa. La fase orgánica se destiló a ~ 2-3 volúmenes. Se cargó MTBE (1,5 l, 5 vol) en el reactor y la mezcla se concentró hasta ~ 2-3 volúmenes. Se cargó MTBE (1,5 l, 5 vol) en el reactor y la mezcla se concentró hasta ~ 2-3 volúmenes. Se cargó *n*-heptano (1,5 l, 5 vol) en el reactor y la mezcla se concentró hasta ~ 2-3 volúmenes. Se cargó *n*-heptano (1,5 l, 5 vol) en el reactor y la mezcla se concentró hasta ~ 2-3 volúmenes. Se cargó diclorometano (300 ml, 1 vol) en el reactor. El reactor se calentó hasta una temperatura interna de 35 ºC y se agitó durante 1 hora. Se cargó *n*-heptano (300 ml, 1 vol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El reactor se enfrió hasta 15 ºC durante cuatro horas. La suspensión se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El reactor se lavó con diclorometano 1:1:*n*-heptano (300 ml, 1 vol). El enjuague se transfirió a la torta húmeda. La torta húmeda se secó en un horno de vacío con purga de nitrógeno a 40 ºC. El rendimiento fue 80-85 % con una pureza de >99 A%.

Etapa 2: Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol ***(S3)***

Se cargó etanol (16 l, 3,7 vol) en un reactor y el reactor se enfrió hasta 0-5 ºC. Se cargó *terc*-butóxido de sodio (3320 g, 34,54 mol) en el reactor. Se cargó etanol (10 l, 2,3 vol) en el reactor y la temperatura de la camisa del reactor se ajustó a 20 ºC.. Se cargó **C8** (4,324 kg, 16,43 mol) en el reactor a 20 ºC. Se cargó 4-fluoroanilina (2,06 kg, 18,49 mol) en el reactor a 20 ºC. Se realizó tres veces un ciclo de purga de nitrógeno y vacío. Se cargó cloro(2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) (283 g, 0,41 mol) se cargó a 20 ºC. El reactor se calentó hasta una temperatura interna de 65 ºC. Después de 1-2 horas, el reactor se enfrió hasta 55-60 ºC. Se cargó ácido acético (3,7 kg, 61,62 mol) a 55-60 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 60-65 ºC durante 2-4 horas. Se cargó agua (26 l, 6 vol) en el reactor durante 2-3 horas. El reactor se enfrió hasta 50 ºC durante 1 hora. Se cargó agua (26 l, 6 vol) en el reactor durante 3-4 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 50 ºC. El reactor se enfrió hasta 20-25 ºC durante 5-6 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 20-25 ºC. Se filtró la suspensión. El reactor se enjuagó con EtOH:agua 1:1 (4,4 l, 1 vol) y el enjuague se transfirió a la torta húmeda. La torta húmeda se transfirió a un horno de vacío ajustado a 60 ºC. El crudo resultante **S3** se cargó en un reactor. Se cargó THF (11 vol) en el reactor. Se cargaron en el reactor el carbón vegetal (14 % en peso, 0,61 kg) y la MP-TMT (trimercaptotriazina unida a poliestireno macroporoso) (23 % en peso, 0,99 kg). El reactor se calentó hasta 40 ºC, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre un lecho de Celite. El reactor se enjuagó con THF (8,7 l, 2 vol) y el enjuague se transfirió a la torta de Celite. El filtrado se destiló a 2-3 volúmenes. La suspensión se agitó durante 1 hora. Se filtró la suspensión. El reactor se enjuagó con THF (1 vol) y el enjuague se transfirió a la torta húmeda. La torta húmeda se secó al vacío a 50 ºC con purga de nitrógeno. El rendimiento fue aproximadamente del 85 y la pureza fue >99 A %.

Etapa 3: Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo ***(S4)***

Se cargó **S3** (4,63 kg, 15,78 mol) en un reactor. Se cargó THF anhidro (65 l, 14 vol) en el reactor, se inició la agitación y el reactor se enfrió hasta 0-5 ºC. Se cargó *terc*-pentóxido de sodio (12,4 l, 1,91 kg, 17,36 mol) en el reactor a 5 ºC. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0-5 ºC. Se cargó cloroformiato de bencilo (2,7 l, 18,98 mol) en el reactor a 0-10 ºC. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 5 ºC. El reactor se calentó hasta 20 ºC. Se cargó agua (15 l, 3 vol) en el reactor. Se cargó MTBE (15 l, 3 vol) en el reactor y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se drenó la capa acuosa. Se cargó MTBE (15 l, 3 vol) en el reactor y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se drenó la capa acuosa. La capa orgánica se destiló hasta 2-3 volúmenes. Se cargó metanol (23 l, 5 vol) en el reactor y la mezcla se destiló hasta 2-3 volúmenes. Se cargó metanol (23 l, 5 vol) en el reactor y la mezcla se destiló hasta 2-3 volúmenes. Se cargó metanol (10 l, 2,2 vol) en el reactor y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El reactor se enfrió a 10 ºC durante 2 horas y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se filtró la suspensión. El reactor se enjuagó con metanol (4,6 l, 1 vol) y el enjuague se transfirió a la torta húmeda. El material se secó al vacío a 45 ºC con purga de nitrógeno. **Se cargó S4** (5,958 kg) en un reactor. Se cargó THF (66 l, 11 vol) en el reactor y se inició la agitación. La suspensión se calentó hasta una temperatura interna de 45 ºC. Se cargaron en el reactor resina MP-TMT (trimercaptotriazina unida a poliestireno macroporoso) (1,2 kg, 20 % en peso de equiv.) y carbón vegetal (600 g, 10 % en peso de equiv.). La mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite mientras estaba caliente. El reactor se lavó con THF (12 l, 2 vol) y el enjuague se transfirió a la torta de Celite. El filtrado se destiló hasta 3 volúmenes. Se cargó n-Heptano (~ 8 l, 1,3 vol) durante 1 hora. La suspensión se agitó durante 20 minutos. El reactor se enfrió hasta una temperatura interna de 10 ºC y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se filtró la suspensión. El reactor se enjuagó con THF:Heptano 1:1 (6 l, 1 vol). El enjuague se transfirió a la torta húmeda. La torta húmeda se secó al vacío a 45 ºC con purga de nitrógeno. El rendimiento fue ~ 75 % y la pureza fue >99 A%.

*Etapa 4: Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-[(E)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enil]pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de bencilo (**C35**)*

Se cargó **S4** (7,6 kg, 17,78 mol) en un reactor. Se cargó ácido p-toluenosulfónico monohidratado (10,15 kg, 53,34 mol) en el reactor. Se cargó diclorometano (50,9 l, 67,7 kg, 6,7 vol) en el reactor y se inició la agitación a 20 ºC. Se cargó metil-3,3-dimetoxipropionato (3,23 l, 3,4 kg) en el reactor a 20 ºC. La línea de transferencia se enjuagó con diclorometano (2,3 l, 3,0 kg, 0,3 vol) y el enjuague se transfirió al reactor. El reactor se calentó hasta 35±3 ºC. La mezcla se agitó durante 4 horas. El reactor se enfrió hasta 15 ºC. Se preparó una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 7 % mediante la disolución de bicarbonato de sodio (6,72 kg, 80,0 mol) en agua (92 l, 91,7 kg). Una porción de esta solución de bicarbonato de sodio (67,8 kg) se cargó en el reactor a 25 ºC. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran durante 30 minutos. Se drenó la capa orgánica. Se drenó la capa acuosa. La capa orgánica se cargó en el reactor. La línea de transferencia se enjuagó con diclorometano (7,6 l, 1 vol) y el enjuague se cargó en el reactor.

Se cargó 30,6 kg de una solución de bicarbonato de sodio al 7 % en peso en el reactor y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 20 ºC. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran durante 30 minutos. Se drenó la capa orgánica. Se drenó la capa acuosa. La capa orgánica se cargó en el reactor, se enjuagó con diclorometano (3,8 l, 0,5 vol). El contenido del reactor se destiló a presión reducida hasta 2-3 volúmenes. Se cargó acetato de etilo (34,3 kg, 5 vol) en el reactor y la mezcla se destiló hasta 2-3 volúmenes. Se cargó acetato de etilo (34,3 kg, 5 vol) en el reactor y la mezcla se destiló hasta 2-3 volúmenes. Se cargó acetato de etilo (34,3 kg, 5 vol) en el reactor. El reactor se calentó hasta 75 ºC. Se cargó *n*-heptano (22,8 l, 18,1 kg, 3 vol) en el reactor y la temperatura se mantuvo a 75±5 ºC. La temperatura interna se ajustó a 60 ºC, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se cargó *n*-heptano (97,3 l, 77,1 kg, 15 vol) en el reactor durante 4 horas mientras se mantenía la temperatura a 60 ºC. El reactor se enfrió hasta 20 ºC durante 6 horas, y la mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 hora. Se filtró el contenido del reactor. El reactor se enjuagó con 2,5:1 v/v *n*-heptano:acetato de etilo (26,6 l, 21,8 kg, 3 vol), y el enjuague se transfirió a la torta húmeda. La torta húmeda se secó al vacío a 50 ºC con purga de nitrógeno. El rendimiento fue ~85 %.

Recristalización opcional: El crudo **C35** fue transferido a un reactor. Se cargó acetato de etilo (5 vol) en el reactor. El reactor se calentó hasta una temperatura interna de 75 ºC para obtener una solución. El reactor se enfría hasta una temperatura interna de 58 ºC. La mezcla se agitó durante 1 hora para obtener un lecho de siembra. El reactor se enfrió hasta 20 ºC durante 6 horas y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se filtró el contenido del reactor. El reactor se enjuagó con acetato de etilo (1 vol) y el enjuague se transfirió a la torta húmeda. La torta húmeda se secó al vacío a 50 ºC con purga de nitrógeno. La recuperación fue ~80 %.

Etapa 5: Síntesis de 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de metilo ***(C36)***

Se cargó **C35** (1,82 kg) en un reactor. El reactor se evacuó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se cargó el catalizador de Pd/C al 5 % (Johnson Matthey Tipo A405032-5 o Tipo A405028-5, 381 g, 10 % en peso (base seca)) en el reactor. El reactor se evacuó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se cargó THF (6,4 l, 3,5 vol) en el reactor. El reactor se evacuó y se purgó con nitrógeno seis veces. Se cargó TMEDA (1,18 l) en el reactor. El reactor se evacuó y se purgó con nitrógeno tres veces. El reactor se calentó hasta 25 ºC, y el reactor se presurizó hasta 3 bar con gas hidrógeno. La mezcla se agitó durante ~7-10 horas. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de un auxiliar de filtrado para eliminar el Pd/C. El reactor se enjuagó dos veces con THF (2 l, 1,1 vol) y el enjuague se transfirió a la torta. La solución se transfirió a un reactor, se enjuagó las líneas con THF (2 x 1 l). La solución se destiló al vacío a 35 ºC hasta 2-3 volúmenes. Se cargó acetato de etilo (7,3 l, 4 vol) en el reactor y la mezcla se destiló hasta 2-3 volúmenes. Se cargó acetato de etilo (7,3 l, 4 vol) en el reactor y la mezcla se destiló hasta 2-3 volúmenes. Se cargó acetato de etilo (7,3 l, 4 vol) en el reactor y la mezcla se destiló hasta 2-3 volúmenes. Se cargó acetato de etilo (7,3 l, 4 vol) en el reactor. El reactor se calentó hasta 70-75 ºC. El reactor se enfrió hasta 60 ºC. Se cargó *n*-

heptano (3,6 l, 2,0 vol) en el reactor durante 30 minutos a 60 ºC. El lote se agitó durante 1 hora para obtener un lecho de siembra. Se cargó *n*-heptano (20 l, 1,1 vol) durante 4 horas mientras se mantenía una temperatura de 60 ºC. La mezcla se agitó a 60 ºC durante 4 horas. El reactor se enfrió hasta 20 ºC durante 5 horas. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 hora. Se filtró el lote. El reactor se enjuagó con *n*-heptano (2,7 l, 1,5 vol) y acetato de etilo (0,9 l, 0,5 vol), y el enjuague se transfirió a la torta húmeda. La torta húmeda se secó al vacío a 50-55 ºC.

Etapa 6: Síntesis de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico ***(32)***

Se cargó **C36** (2,34 kg) en un reactor. Se cargó etanol (30,4 l, 13 vol) en el reactor y se inició la agitación. Se cargó una solución acuosa de hidróxido de potasio (40 % p/v, 2,34 l) en el reactor durante 30 minutos no superior a 25 ºC. La mezcla se agitó durante 3 horas a 25 ºC. La mezcla se sometió a un filtro de pulido a través de un filtro en línea de 0,45 micras. Se cargó ácido acético (1 l) a través de un filtro de pulido al lote mientras se mantenía una temperatura de no superior a 25 ºC. La reacción se calentó hasta 50 ºC. Se cargó agua purificada (29 l, 12,4 vol) a través de un filtro de pulido en el reactor durante 2 horas. El reactor se enfrió hasta una temperatura interna de 20 ºC durante 5 horas. Se filtró el lote. Se cargó una solución de etanol (2,3 l, 1,0 vol) y agua (2,3 l, 1,0 vol) en el reactor a través de un filtro de pulido. El enjuague se transfirió a la torta húmeda. La torta húmeda se lavó con agua purificada (4,6 l, 2,0 vol). La torta húmeda se secó al vacío a 50 ºC. El rendimiento fue ~90 % y la pureza fue >99,8 A%.

Ejemplo 4: Estudios morfológicos del Compuesto 32

Consideraciones Generales

Se usó un espectrómetro de calibre ancho Bruker-Biospin de 400 MHz equipado con una sonda Bruker-Biospin de 4 mm HFX. Las muestras se empaquetaron en rotores de ZrO de 4 mm_2 y se centrifugaron en condiciones de Giro de Ángulo Mágico (MAS) con una velocidad de giro establecida típicamente en 12,5 kHz. El tiempo de relajación del protón se midió mediante el uso del experimento de relajación de recuperación de saturación MAS ^{1}H T_1 para configurar el retardo de reciclaje adecuado del experimento MAS de polarización cruzada (CP) ^{13}C. El tiempo de relajación del flúor se midió mediante el uso del experimento de relajación de recuperación de saturación MAS ^{19}F T_1 para configurar el retardo de reciclaje adecuado del experimento MAS ^{19}F. El tiempo de contacto CP del experimento CPMAS del carbono se estableció en 2 ms. Se empleó un pulso de protones CP con aumento lineal (del 50 % al 100 %). La coincidencia Hartmann-Hahn de carbono se optimizó en una muestra de referencia externa (glicina). Tanto los espectros de carbono como de flúor se registraron con desacoplamiento de protones mediante el uso de la secuencia de desacoplamiento TPPM15 con una resistencia de campo de aproximadamente 100 kHz.

Mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32

Procedimiento Sintético: Se cargó **C36** (2,34 kg, 1,0 equiv.) en un reactor de 90 l. Después se cargó EtOH (30,4 l, 13 vol) en el mismo reactor. Después de eso, se cargó KOH al 40 % p/v (2,33 l, 2,7 eq) durante 30 min mientras se mantenía la temperatura no superior a (NMT) 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se cargó AcOH (1 l, 2,85 eq) mientras se mantenía la temperatura a NMT 25 ºC. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 ºC. Subsecuentemente, se cargó agua (29 l, 12,4 vol) en el reactor durante 2 horas. A continuación, el reactor se enfrió hasta 20 ºC durante 5 horas. Los sólidos se filtraron. La torta filtrada se lavó con una solución de EtOH (2,3 l, 1,0 vol) y agua (2,3 l, 1,0 vol) y un tiempo adicional con agua (4,6 l, 2,0 vol). La torta de filtración se secó al vacío a 50 ºC para dar una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32 (2,05 kg, 91 % de rendimiento, 99,8 % de pureza mediante HPLC).

Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD): El difractograma de difracción de rayos X de polvo de una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32 se adquirió a temperatura ambiente mediante el uso del difractómetro PANalytical Empyrean equipado con un detector PIXcel 1D. La Figura 1 representa un difractograma de XRPD de una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32. La Tabla 11 proporciona picos de XRPD, ángulo y % de intensidad para una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32.

Tabla 11

Picos de XRPD	Ángulo (Grados 2-Theta ±0,2)	Intensidad %
1	20,3	100,0
2	17,6	61,4
3	18,0	53,2
4	24,4	40,3
5	18,5	34,4
6	28,4	33,2
7	28,7	33,0
8	29,2	29,9
9	24,6	29,6
10	21,4	28,8
11	18,8	25,8
12	15,4	25,0
13	21,8	24,8
14	14,9	23,9
15	23,6	21,9
16	15,0	21,9
17	26,7	19,3
18	13,8	16,9
19	10,9	15,6
20	22,6	14,9
21	22,1	12,3
22	10,1	12,2
23	25,7	10,1

RMN de Estado Sólido: La Figura 2 representa un espectro de RMN en estado sólido para una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32. La Tabla 12 enumera los datos de desplazamiento químico de RMN 13C para una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32.

Tabla 12

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	178,1	72,4
2	163,4	11,9
3	160,8	18,2
4	149,5	37,2
5	140,1	3,2
6	138,4	33,8
7	137,2	36,3
8	134,3	60,5
9	133	88
10	131,5	51,1
11	121,8	45,0
12	116,3	44
13	115,5	49,8
14	107,7	61,1
15	98,9	57,2
16	94,8	56,7
17	32,5	66,8
18	26,2	75,0
19	21,7	100,0
20	21,2	83,8

La Figura 3 representa un espectro MAS 19F (giro de ángulo magnético) para una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32. La Tabla 13 enumera los datos de desplazamiento químico de 19F para una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32.

Tabla 13

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-109,7	12,5
2	-112,5	1,3

Análisis Termogravimétrico (TGA): El análisis termogravimétrico de una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32 se midió mediante el uso del TA Instruments Q5000. La Figura 4 representa un termograma de TGA de una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32, y el termograma muestra una pérdida de 0,2 % en peso a partir del ambiente hasta 150 °C.

Análisis de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC): El punto de fusión de una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32 se midió mediante el uso del TA Instruments Discovery DSC. La Figura 5 representa un termograma de DSC de una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32, el cual muestra un inicio de fusión de 234 °C con un pico debido a la fusión/descomposición a 237 °C.

Espectroscopía Infrarroja (IR): El espectro IR de una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32 se recogió mediante el uso del Espectrómetro Thermo Scientific Nicolet iS50 equipado con un accesorio de muestreo ATR de diamante. La Tabla 14 enumera las frecuencias de IR y las interpretaciones de las mismas para una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32. La Figura 6 representa un espectro IR de una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32.

Tabla 14

Frecuencia (cm^{-1})	Resto	Vibración
3353	OH	Estiramiento
3080	CH aromático	Estiramiento
2977, 2903	CH alifático	Estiramiento
1693	CO ácido	Estiramiento
1508	Anillo aromático y heteroaromático	Estiramiento
1446	CH_2 alifático	Tijera
1218	CF aromáticos	Estiramiento
931	Heteroaromático	Deformación del anillo

Forma Cristalina A del Compuesto 32

Procedimiento sintético: ~500 mg de una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto **32** y la Forma Cristalina C del Compuesto **32** se suspendió en ~6-8 ml de EtOH al 100 % a temperatura ambiente. La muestra se agitó con vórtex periódicamente. La Forma A del Compuesto puro **32** se obtuvo cuando la muestra se filtró y se secó después de ~1 mes de agitación a 200 rpm.

Difracción de Rayos X de Polvo: El difractograma de difracción del polvo de rayos X de polvo de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 se adquirió a temperatura ambiente mediante el uso del difractómetro PANalytical Empyrean equipado con un detector PIXcel 1D. La FIGURA 7 representa un difractograma de XRPD de la Forma cristalina A del Compuesto 32. La Tabla 15 enumera los datos de XRPD para la Forma Cristalina A del Compuesto 32.

Tabla 15

Picos de XRPD	Ángulo (Grados 2-Theta ±0,2)	Intensidad %
1	20,4	100,0
2	17,6	64,1
3	18,1	38,2
4	18,6	34,4

5	24,5	27,6
6	29,3	27,1
7	15,0	24,5
8	28,8	24,4
9	24,7	23,4
10	15,4	22,5
11	21,5	21,6
12	18,9	20,9
13	13,8	18,6
14	10,9	16,9
15	21,9	16,9
16	23,6	16,7
17	28,5	14,8
18	26,8	14,7
19	22,7	11,4
20	10,2	10,0

Elucidación de un monocristal: Los monocristales de la Forma Cristalina A del Compuesto **32** se cultivaron a partir de t-butilmetiléter. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K_α (λ = 1,54178 Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, GM, Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla 16 más abajo.

Tabla 16

Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a (Å)	9,3274(5)
b (Å)	22,8131(12)
c (Å)	8,5512(5)
α (°)	90
β (°)	94,673(3)
γ (°)	90
V ($Å^3$)	1813,53(17)
Z/Z'	4/1
Temperatura	100 K

RMN de Estado Sólido: La FIGURA 8 representa un espectro de RMN en estado sólido de la Forma cristalina A del Compuesto 32. La Tabla 17 enumera los datos de desplazamiento químico de RMN ^{13}C para la Forma Cristalina A del Compuesto 32. Los picos subrayados son únicos dentro del espectro de las Formas Cristalinas no solvatadas de la base libre del Compuesto. **32**.

Tabla 17

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	178,0	83,2
2	163,3	11,2
3	160,8	17,6
4	149,5	39,1

5	138,3	30,4
6	137,1	35,2
7	134,2	67,1
8	132,9	95,3
9	131,4	54,1
10	121,7	47
11	116,2	41
12	115,4	49
13	107,6	72,3
14	98,8	58,9
15	94,7	66,0
16	32,5	72,7
17	26,1	75,6
18	22,1	80,1
19	21,6	100,0
20	21,1	85,6

La Figura 9 representa un espectro de RMN ^{19}F de la Forma Cristalina A del Compuesto 32. La Tabla 18 enumera los datos de desplazamiento químico de RMN ^{19}F para la Forma Cristalina A del Compuesto 32.

Tabla 18

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-109,8	12,5

Análisis Termogravimétrico: El análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 se midió mediante el uso del TA Instruments Q5000. La Figura 10 representa un termograma de TGA de la Forma Cristalina A del Compuesto 32, la cual muestra una pérdida de ~0,05 % en peso a partir del ambiente hasta 200 °C.

Análisis de Calorimetría Diferencial de Barrido: El punto de fusión de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 se midió mediante el uso del TA Instruments Discovery DSC. La Figura 11 representa un termograma de DSC de la Forma Cristalina A del Compuesto 32, que muestra un punto de fusión ~ 234 °C.

Espectroscopia Infrarroja: El espectro IR de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 se recolectó mediante el uso del Espectrómetro Thermo Scientific Nicolet iS50 equipado con un accesorio de muestreo ATR de diamante. Los siguientes números de onda (cm^{-1}) se eligieron como distintivos de la Forma Cristalina C del Compuesto 32: 969, 956, 855, 493. Los siguientes números de onda (cm^{-1}) también son representativos de las bandas de frecuencia en el espectro de la Forma Cristalina A del Compuesto 32: 3352, 2976, 1694, 1509, 1446, 1218, 931, 680. La FIGURA 12 representa un espectro de IR de la Forma cristalina A del Compuesto 32.

Forma Cristalina B del Compuesto 32

Procedimiento Sintético: Se añadieron tetrahidrofurano (44,74 ml) y metanol (31,96 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1,5-

dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoato de metilo (6,2 g, 16 mmol). Se añadió una solución de hidróxido de litio (2,76 g, 65,8 mmol) en agua (38,4 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se acidificó hasta un pH 2 con HCl 6 M y HCl 0,1N. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido se suspendió en acetato de etilo (100 ml), se calentó, se sonicó y se concentró. El sólido se suspendió de nuevo en acetato de etilo (20 ml), se filtró y se lavó con pequeñas cantidades de acetato de etilo (2 X 5 ml). El sólido se secó al aire mediante filtración por succión a 5,1 g, se transfirió a un vial de centelleo y después se secó en el horno de vacío a 60 °C durante toda la noche para dar 4,9 g de ácido 3-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il]propanoico (rendimiento = 82 %) como un sólido blanquecino.

Difracción de Rayos X de Polvo: Los espectros de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a una tensión de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre (1,54060 Å). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película de mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49 s por etapa. La FIGURA 13 representa un espectro de XRPD de la Forma cristalina B del Compuesto 32. La Tabla 19 enumera los datos de XRPD para la Forma Cristalina B del Compuesto 32.

Tabla 19

Picos de XRPD	Ángulo (Grados 2-Theta ±0,2)	Intensidad %
1	20,7	100,0
2	10,0	97,9
3	12,2	74,7
4	21,3	73,4
5	16,0	53,7
6	20,3	41,8
7	9,9	39,0
8	11,3	31,7
9	22,7	21,9
10	7,8	18,6
11	20,5	18,1
12	18,7	14,2
13	23,4	12,5
14	19,0	11,5
15	27,6	10,9

RMN de Estado Sólido: La Figura 14 representa un espectro de RMN ^{13}C de la Forma Cristalina B del Compuesto 32. La Tabla 20 enumera los datos de desplazamiento químico de RMN ^{13}C para la Forma Cristalina B del Compuesto 32. Los picos subrayados son únicos

dentro del espectro de las Formas Cristalinas no solvatadas de la base libre del Compuesto. **32**.

Tabla 20

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	181,5	37,0
2	177,0	36,7
3	162,1	17,2
4	159,6	25,2
5	147	22,5
6	145,6	24,4
7	138,8	25,5
8	136,1	40,2
9	134,4	57,6
10	133,2	39,4
11	131,9	52,1
12	130,1	57,9
13	128,0	48,5
14	122,6	27,5
15	119,3	29,5
16	117,2	28,1
17	115,7	34,2
18	114,8	32,9
19	113,3	28,8
20	108,8	63,9
21	101,8	28,9
22	98,0	56,4
23	95,8	36,9
24	38,0	33,7
25	35,8	35,7
26	26,1	64,1
27	23,9	58,3
28	21,8	100,0

La Figura 15 representa un espectro de RMN ^{19}F de la Forma Cristalina B del Compuesto 32. La Tabla 21 enumera los datos de desplazamiento químico de ^{19}F para la Forma Cristalina B del Compuesto 32.

Tabla 21

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-112,0	12,5
2	-117,6	12,5

Análisis Termogravimétrico: Los datos de TGA se recolectaron en un analizador termogravimétrico TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg desde 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recolectaron y analizaron mediante el software Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). La Figura 16 representa un termograma

de TGA de la Forma Cristalina B del Compuesto 32, el cual muestra una pérdida de ~0,5 % en peso a partir del ambiente hasta ~230 °C.

Análisis de Calorimetría Diferencial de Barrido: El punto de fusión de la Forma Cristalina B del Compuesto 32 se midió mediante el uso del TA Instruments Discovery DSC. La Figura 17 representa un termograma de DSC de la Forma Cristalina B del Compuesto 32, el cual muestra un punto de fusión ~ 246 °C.

Forma Cristalina C del Compuesto 32

Procedimiento Sintético: se suspendió ~110 mg de una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto **32** y la Forma Cristalina C del Compuesto **32** y el solvato de EtOH en 1 ml de EtOH a 70 ºC durante 24 horas. El sólido resultante es la Forma Cristalina C del Compuesto 32.

Difracción de Rayos X de Polvo: Los XRPD se adquirieron a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un difractómetro Bruker Advance equipado con un detector Vantec-1. La muestra se analizó en un portamuestras de silicio de 3-40° 2-theta en modo continuo con un tamaño de paso de 0,0144531° y un tiempo por etapa de 0,25 segundos. La muestra giraba a 15 rpm. La FIGURA 18 representa un difractograma de XRPD de la Forma cristalina C del Compuesto 32. La Tabla 22 enumera los datos de XRPD para la Forma Cristalina C del Compuesto 32.

Tabla 22

Picos de XRPD	Ángulo (Grados 2-Theta ±0,2)	Intensidad %
1	18,1	100,0
2	13,1	67,3
3	19,8	33,4
4	22,0	33,4
5	17,0	32,9
6	28,7	28,7
7	20,8	26,2
8	21,5	24,5
9	25,0	24,1
10	23,0	24,0
11	24,5	22,9
12	19,0	22,0
13	10,2	19,0
14	14,9	17,3
15	14,7	17,1
16	15,6	14,6
17	24,1	14,5
18	26,3	14,3
19	29,0	14,1
20	23,8	11,9
21	29,9	10,5

Elucidación de un monocristal: A partir de etanol se cultivaron monocristales de la Forma Cristalina C del Compuesto **32**l. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K

en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K_α (λ = 1,54178 Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, GM, Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla 23 más abajo.

Tabla 23

Sistema de cristal	Ortorrómbica
Grupo espacial	Pbca
a (Å)	22,9530(8)
b (Å)	8,5273(4)
c (Å)	37,5510(12)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å^3)	7349,7(5)
Z/Z'	6/2
Temperatura	100 K

RMN de Estado Sólido: La Figura 19 representa un espectro de RMN ^{13}C de la Forma Cristalina C del Compuesto 32. La Tabla 24 enumera los datos de desplazamiento químico de RMN ^{13}C para la Forma Cristalina C del Compuesto 32. Los picos subrayados son únicos dentro del espectro de las Formas cristalinas no solvatadas de la base libre del compuesto. **32**.

Tabla 24

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	178,1	95,5
2	163,2	19,8
3	160,7	29,3
4	149,8	38
5	140,0	19,4
6	138,5	42,0
7	137,5	24,7
8	135,6	39,9
9	134,3	45,4
10	133,7	56,3
11	132,8	71,4
12	131,9	90,4
13	122,1	33,0
14	121,4	33,0
15	115,5	44,8
16	108,1	80,6
17	99,2	58,8
18	95,5	41,3
19	94,6	37,5
20	32,5	58,5
21	26,3	56,8
22	22,7	57,3
23	21,6	100,0
24	20,9	59,9
25	20,6	63,1

La Figura 20 representa un espectro de RMN ^{19}F de la Forma Cristalina C del Compuesto 32. La Tabla 25 enumera los datos de desplazamiento químico de RMN ^{19}F para la Forma Cristalina C del Compuesto 32.

Tabla 25

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-109,3	12,0
2	-112,4	12,5

Análisis Termogravimétrico: El análisis termogravimétrico de la Forma Cristalina C del Compuesto 32 se midió mediante el uso de TA Instruments Q5000. La Figura 21 representa un termograma de TGA de la Forma Cristalina C del Compuesto 32, que muestra una pérdida de ~0,06 % en peso a partir de ambiente hasta ~200 °C.

Análisis de Calorimetría Diferencial de Barrido: El punto de fusión de la Forma Cristalina C del Compuesto 32 se midió mediante el uso del TA Instruments Discovery DSC. La Figura 22 representa un termograma de la Forma Cristalina C del Compuesto 32, que muestra un punto de fusión ~239 °C.

Espectroscopia Infrarroja: El espectro IR de la Forma Cristalina C del Compuesto 32 se recolectó mediante el uso del espectrómetro Thermo Scientific Nicolet iS50 equipado con un accesorio de muestreo ATR de diamante. Los siguientes números de onda (cm^{-1}) se eligieron como distintivos de la Forma Cristalina A del Compuesto 32: 3247, 1479, 1208, 1201. Los siguientes números de onda (cm^{-1}) también son representativas de las bandas de frecuencia en el espectro de la Forma Cristalina C del Compuesto 32: 2967, 1693, 1508, 1448, 1220, 933, 863. La FIGURA 23 representa un espectro de IR de la Forma cristalina C del Compuesto 32.

Solvato de etanol del Compuesto 32

Procedimiento sintético: ~36 mg del Compuesto **32** se disolvieron en 1 ml de EtOH/heptano 3:1 (v/v) a 85 ºC. La solución se enfrió al aire hasta temperatura ambiente. El sólido precipitado fue solvato de etanol del Compuesto 32.

Difracción de Rayos X de Polvo: Los XRPD se adquirieron a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un Bruker Advance equipado con un detector Vantec-1. La muestra se analizó en un portamuestras de silicio de 3-40° 2-theta en modo continuo con un tamaño de paso de 0,0144531° y un tiempo por etapa de 0,25 segundos. La muestra giraba a 15 rpm. La FIGURA 24 representa un difractograma de XRPD del solvato de etanol del Compuesto 32. La Tabla 26 enumera los datos de XRPD para el solvato de etanol del Compuesto 32.

Tabla 26

Picos de XRPD	Ángulo (Grados 2-Theta ±0,2)	Intensidad %
1	20,5	100,0
2	11,3	44,2

3	24,1	24,3
4	19,0	22,7
5	27,0	20,9
6	9,8	20,7
7	21,8	19,9
8	9,8	18,3
9	19,7	17,5
10	22,4	17,4
11	12,3	16,9
12	21,3	16,3
13	15,3	15,6
14	26,2	15,4
15	18,0	14,6
16	19,6	13,5
17	21,2	13,2
18	23,1	13,0
19	17,6	12,2
20	22,9	10,5

Elucidación de un monocristal: A partir de etanol se cultivaron monocristales del solvato de etanol del Compuesto 32 del Compuesto 32. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K_α (λ = 1,54178 Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, GM, Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla 27 más abajo.

Tabla 27

Sistema de cristal	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	9,2391(6)
b (Å)	14,5469(9)
c (Å)	15,4547(9)
α (°)	73,566(5)
β (°)	75,558(5)
γ (°)	88,683(5)
V (Å^3)	1926,8(2)
Z/Z'	2/2
Temperatura	100 K

RMN de Estado Sólido: La Figura 25 representa un espectro de RMN ^{13}C del solvato de etanol del Compuesto 32. La Tabla 28 enumera los datos de desplazamiento químico de RMN ^{13}C para el solvato de etanol del Compuesto 32. Los picos subrayados son únicos.

Tabla 28

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	180,1	42,5
2	175,2	41,4
3	162,3	17,7
4	160,1	26,1
5	147,9	23,9

6	146,8	31,7
7	138,1	31,2
8	136,1	36,3
9	133,7	70,1
10	132,3	98,0
11	129,6	55,9
12	122,1	27,5
13	120,8	35,3
14	116,0	45,9
15	114,8	36,3
16	114,1	33,0
17	109,3	42,8
18	108,1	39,2
19	100,2	15,3
20	96,9	55,0
21	95,3	37,0
22	58,2	19,5
23	36,9	47,8
24	25,8	41,0
25	23,5	81,2
26	22,2	100,0
27	20,5	50,7

La Figura 26 representa un espectro de RMN ^{19}F del solvato de etanol del Compuesto 32. La Tabla 29 enumera los datos de desplazamiento químico de RMN ^{19}F para el solvato de etanol del Compuesto 32.

Tabla 29

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-112,0	11,8
2	-115,0	12,5

Análisis Termogravimétrico: El análisis termogravimétrico del solvato de etanol del Compuesto 32 se midió mediante el uso de TA Instruments Q5000. La Figura 27 representa un termograma de TGA del solvato de etanol del Compuesto 32, que muestra una pérdida de peso de ~3,1 % desde la temperatura ambiente hasta 225 ºC.

Análisis de Calorimetría Diferencial de Barrido: Se obtuvo un termograma de DSC del solvato de etanol del Compuesto 32 mediante el uso de TA Instruments DSC Q2000. La muestra se calentó a 10 °C/min desde 30 °C a 350 °C. La Figura 28 representa un termograma de DSC del solvato de etanol del Compuesto 32, que muestra múltiples picos endotérmicos, uno ancho ~181 °C y uno a ~248 °C.

Sal Monoclorhidrato del Compuesto 32

Procedimiento Sintético: La relación estequiométrica de HCl 1N y una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32 se mezcló y se

agitó en un solvente a una escala de 2 ml. La mezcla se agitó a temperatura ambiente protegida de la luz durante 24 h. El sólido aislado mediante filtración es la sal de HCl del Compuesto **32.**

Difracción de Rayos X de Polvo: Los espectros de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a una tensión de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre (1,54060 Å). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película de mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49 s por etapa. La Figura 29 representa un difractograma de XRPD de la Sal Monoclorhidrato del Compuesto **32.** La tabla 30 enumera los datos de XRPD para la Sal Monoclorhidrato del Compuesto **32.**

Tabla 30

Picos de XRPD	Ángulo (Grados 2-Theta ±0,2)	Intensidad %
1	20,7	100,0
2	23,8	36,8
3	17,8	32,6
4	13,6	28,4
5	18,6	26,9
6	9,3	26,0
7	9,9	22,4
8	17,6	22,1
9	12,3	15,1
10	21,8	14,7
11	28,4	12,4
12	16,5	12,0
13	22,2	11,6
14	27,8	10,0

Elucidación de un monocristal: Se cultivaron estructuras de monocristales que tienen el Compuesto **32** (sal Monoclorhidrato). Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K_α (λ = 1,54178 Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, GM, Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla 31 más abajo.

Tabla 31

Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
a (Å)	12,184(3)
b (Å)	18,603(5)
c (Å)	17,974(4)
α (°)	90
β (°)	101,975(8)
γ (°)	90

V (Å^3)	3985,3(16)
Z/Z'	2/2
Temperatura	100 K

Calorimetría Diferencial de Barrido: Un termograma de DSC de la Sal Monoclorhidrato del Compuesto **32** se obtuvo mediante el uso de TA Instruments DSC Q2000. La muestra se calentó a 10 °C/min desde 30 °C hasta 300 °C. La Figura 30 representa un termograma de DSC de la Sal Monoclorhidrato del Compuesto **32** que muestra múltiples picos endotérmicos, uno ancho ~226 °C y uno agudo a ~245 °C.

Sal Hemiclorhidrato hemihidratada del Compuesto 32

Procedimiento Sintético: Se disolvieron ~436 mg de una mezcla de la Forma Cristalina A del Compuesto 32 y la Forma Cristalina C del Compuesto 32 en 5 ml de THF. Se añadieron 1,2 ml de HCl 1N (~1eq) a la solución. La solución resultante se puso en vapor de MTBE durante un fin de semana. El sólido obtenido es el Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto **32**, que puede deshidratarse en diferentes formas al secarse.

Difracción de Rayos X de Polvo: Los espectros de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a una tensión de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre (1,54060 Å). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película de mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49 s por etapa. La Figura 31 representa un difractograma de XRPD de una muestra húmeda de Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto **32**. La Tabla 32 enumera los datos de XRPD para una muestra húmeda de Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto **32**. La Figura 32 representa un difractograma XRPD de una muestra secada al aire del Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto **32**. La Tabla 33 enumera los datos de XRPD para una muestra secada al vacío del Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto **32.** La Figura 33 representa un difractograma de XRPD de una muestra secada al vacío del Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto **32.** La Tabla 34 enumera los datos de XRPD para una muestra secada al vacío del Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto **32.**

Tabla 32

Picos de XRPD	Ángulo (Grados 2-Theta ±0,2)	Intensidad %
1	8,8	100,0
2	25,9	32,3
3	6,2	31,2
4	16,4	18,5

Tabla 33

Picos de XRPD	Ángulo (Grados 2-Theta ±0,2)	Intensidad %
1	16,4	100,0
2	6,2	59,1
3	20,4	50,4
4	26,6	34,6
5	24,6	24,6
6	21,15	21,7
7	21,09	21,1
8	8,4	16,5

Tabla 34

Picos de XRPD	Ángulo (Grados 2-Theta ±0,2)	Intensidad %
1	24,5	100,0
2	23,0	77,0
3	19,8	59,6
4	20,6	39,8
5	20,9	29,4
6	17,7	29,1
7	22,0	13,3
8	20,2	12,5

Elucidación de un monocristal: La estructura de los monocristales del Compuesto **32** (Hemiclorhidrato hemihidratado) se cultivó a partir de la difusión de MTBE en una solución de THF/agua/HCl 1N del API. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K_α (λ = 1,54178 Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, GM, Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla 35.

Tabla 35

Sistema de cristal	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	10,4223(7)
b (Å)	13,9638(10)
c (Å)	14,3472(10)
α (°)	102,211(3)
β (°)	91,676(4)
γ (°)	107,715(3)
V (Å^3)	1934,2(2)
Z/Z'	2/2
Temperatura	100 K

Análisis Termogravimétrico: El análisis gravimétrico térmico de la muestra secada al vacío del Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto **32** se midió mediante el uso del TA Instruments Q5000. La Figura 34 representa un termograma de TGA del Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto **32**, el cual muestra una pérdida de peso en varias etapas a partir del ambiente hasta ~250 °C.

Análisis de Calorimetría Diferencial de Barrido: El análisis de Calorimetría Diferencial de Barrido modulado de la muestra secada al vacío del Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto **32** se midió mediante el uso del TA Instruments Discovery DSC. La Figura 35 representa un termograma de DSC del Hemiclorhidrato hemihidratado del Compuesto **32**, que muestra múltiples picos endotérmicos a partir del ambiente hasta ~250 °C.

Compuesto 32 Amorfo

Procedimiento sintético: Se pesaron 4,8 g del Compuesto **32** en una botella de 100 ml. Se añadieron 100 ml de acetona agua 90:10. Se tapó la botella y se agitó el contenido durante 1 hora a temperatura ambiente cuando dio como resultado una solución transparente. A continuación, esta solución se secó por pulverización para fabricar un Compuesto **32** amorfo puro.

Difracción de Rayos X de Polvo: Los espectros de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a una tensión de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre (1,54060 Å). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película de mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49 s por etapa. La Figura 36 representa un difractograma de XRPD de una muestra húmeda del Compuesto **32 Amorfo**.

Calorimetría Diferencial de Barrido: El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del compuesto **32** Amorfo Puro se llevó a cabo mediante el uso del TA Instruments Discovery DSC. La Figura 37 representa un termograma de DSC del Compuesto **32** Amorfo Puro, el cual muestra una transición vítrea a ~104 °C, una recristalización a ~144 °C y una endoterma de fusión a ~233 °C.

RMN de Estado Sólido: La Figura 38 representa un espectro de RMN ^{13}C del Compuesto **32 amorfo**. La Tabla 36 enumera los datos del desplazamiento químico de RMN ^{13}C para el Compuesto **32 amorfo**. Los picos subrayados son únicos dentro del espectro de las Formas Cristalinas no solvatadas de la base libre del Compuesto. **32**.

Tabla 36

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	177,2	16,8
2	163,2	14,5
3	160,9	22,8
4	146,5	24,2
5	136,8	71,2
6	131,6	100,0
7	120,6	42,0
8	115,9	63,2
9	108,7	28,6

10	98,0	42,5
11	35,7	28,4
12	26,6	59,2
13	21,7	92,9

La Figura 39 representa un espectro de RMN ^{19}F del Compuesto **32 amorfo**. La Tabla 37 enumera los datos de desplazamiento químico de RMN ^{19}F para el Compuesto **32 amorfo**.

Tabla 37

# Pico	Desplazamiento Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-113,3	12,5

Otras modalidades

Esta descripción proporciona modalidades de la invención meramente ilustrativas. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente a partir de la descripción y las figuras y reivindicaciones adjuntas, que se pueden realizar diversos cambios, modificaciones y variaciones en la misma sin apartarse del espíritu y alcance de la invención tal como se define en las siguientes reivindicaciones.