# PIRROLES TRICÍCLICOS CONDENSADOS COMO MODULADORES DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/847,562 presentada el 14 de mayo de 2019 y la solicitud provisional estadounidense n.º 63/004,813 presentada el 3 de abril de 2020, cuyo contenido se incorpora en su totalidad mediante referencia.

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

La AATD es un trastorno genético que se caracteriza por niveles bajos de AAT circulante. Si bien existen tratamientos para la AATD, actualmente no existe cura. La AAT se produce principalmente en las células hepáticas y se secreta hacia la sangre, pero también es producida por otros tipos de células que incluyen las células epiteliales pulmonares y determinados glóbulos blancos. La AAT inhibe varias proteasas de serina secretadas por células inflamatorias (más particularmente, elastasa de neutrófilos [NE], proteinasa 3, y catepsina G) y, por lo tanto, protege los órganos, tales como los pulmones, contra el daño inducido por las proteasas, especialmente, durante 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 la mutación de Z o el alelo Z, provoca un plegamiento incorrecto de la proteína traducida, que, por lo tanto, no se secreta hacia el torrente sanguíneo y puede polimerizarse dentro de la célula productora. En consecuencia, los niveles de AAT circulante en las personas homocigotas para el alelo Z (*PiZZ*) se reducen notablemente; solo aproximadamente 15 % de la proteína Z-AAT mutante se pliega correctamente y es secretada por la célula. Una consecuencia adicional de la mutación de Z es que la Z-AAT secretada tiene una menor actividad 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 et ál. J Clin Invest. 1987;80(5):1366-74.

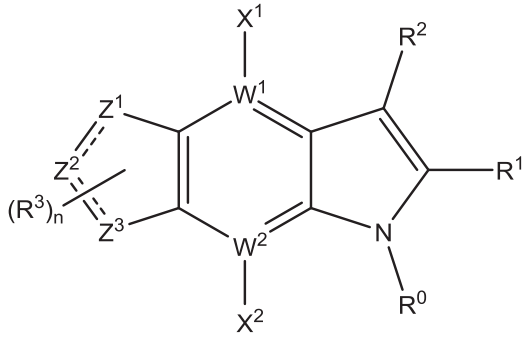
La acumulación de proteína Z-AAT polimerizada dentro de los hepatocitos provoca una citotoxicidad de ganancia de función que puede provocar cirrosis o cáncer de hígado a futuro y enfermedad hepática neonatal en 12 % de los pacientes. La acumulación puede tener una remisión espontánea, pero puede ser fatal en una pequeña cantidad de niños. La deficiencia de AAT circulante provoca una actividad de proteasa desregulada que degrada el tejido pulmonar con el transcurso del tiempo, o que provoca enfisema, una forma de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Este efecto es grave en las personas con *PiZZ* y, típicamente, se manifiesta en la mediana edad, lo que provoca un deterioro en la calidad de

vida y una expectativa de vida más corta (promedio 68 años de edad) (Tanash et ál. Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2016;11:1663-9). El efecto es más pronunciado en personas con *PiZZ* que fuman, lo que provoca una expectativa de vida aún más corta (58 años). Piitulainen y Tanash, COPD 2015;12(1):36-41. Las personas con *PiZZ* representan a la mayoría de aquellas con enfermedad pulmonar por AATD clínicamente significativa. Por consiguiente, son necesarios tratamientos adicionales y eficaces para la AATD.

Una forma más leve de AATD se asocia con el genotipo SZ en el que el alelo Z se combina con el alelo S. El alelo S se asocia con niveles algo menores de AAT circulante, pero no causa citotoxicidad en las células hepáticas. El resultado es una enfermedad pulmonar clínicamente significativa, pero sin enfermedad hepática. Fregonese y Stolk, Orphanet J Rare Dis. 2008; 33:16. Al igual que con el genotipo ZZ, la deficiencia de AAT circulante en sujetos con el genotipo SZ provoca una actividad de proteasa desregulada que degrada el tejido pulmonar con el transcurso del tiempo y puede provocar enfisema, particularmente, en fumadores.

El estándar de atención actual para personas con deficiencia de AAT que tienen o muestran signos de desarrollar enfermedad pulmonar o hepática significativa es la terapia de aumento o la terapia de reemplazo de proteínas. La terapia de aumento implica la administración de un concentrado de proteína AAT humana purificada a partir de plasma donante agrupado para aumentar la AAT faltante. Aunque se ha demostrado que las infusiones de la proteína plasmática mejoran la supervivencia o disminuye la velocidad de evolución del enfisema, frecuentemente, la terapia de aumento no es suficiente en condiciones difíciles, tal como durante una infección pulmonar activa. De manera similar, aunque la terapia de reemplazo de proteínas es prometedora para retrasar la evolución de la enfermedad, el aumento no restablece la regulación fisiológica normal de AAT en los pacientes y su eficacia ha sido difícil de demostrar. Además, la terapia de aumento requiere visitas semanales para el tratamiento, y la terapia de aumento no puede abordar la enfermedad hepática, que es causada por la ganancia de función tóxica del alelo Z. Por lo tanto, existe una necesidad continua de tratamientos nuevos y más eficaces para la AATD.

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **I-G**, e **I-H**, así como 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 la Fórmula **I** pueden representarse como:



(**I**),

en donde:

(i) **$R^0$** se selecciona de

(a) grupos $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 **$R^A$**; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 **$R^A$**;

en donde cada **$R^A$** se selecciona, independientemente, de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, ácido carboxílico, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros, y grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

en donde el átomo de nitrógeno de amida en la amida de $R^A$ está opcionalmente sustituido con un grupo heterociclilo que está opcionalmente sustituido, de manera adicional, con oxo,

en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo, y alquilamida,

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, grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y metoxi, y

en donde un grupo **$R^A$** está opcionalmente enlazado a un grupo **$R^B$** en un grupo **$R^2$**;

(ii) **$R^1$** se selecciona de

(a) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

cianoalquilo,

hidroxi,

alquilsulfonilo, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(c) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos o tioalquilo cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

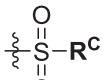
cianoalquilo,

sulfona,

sulfonamida,

hidroxi, y

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

(d) grupos  , en donde $\mathbf{R^C}$ se selecciona de:

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

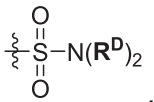
(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(e) grupos  , en donde cada $\mathbf{R^D}$ se selecciona, independientemente, de

(aa) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

o dos grupos $\mathbf{R^D}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

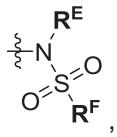
hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

(f) grupos  , en donde $\mathbf{R^E}$ se selecciona de:

(aa) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

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

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

y $\mathbf{R^F}$ se selecciona de:

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

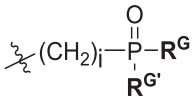
(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(g) grupos  , en donde i es un número entero que varía de 0 a 3 y cada uno de $\mathbf{R^G}$ y $\mathbf{R^{G'}}$ se selecciona, independientemente, de

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y

cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(gg) grupos amino

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R}^{\mathbf{G}}$ y $\mathbf{R}^{\mathbf{G'}}$, junto con el átomo de fósforo al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos; y

(h) $\text{-}Si(\mathbf{R}^{\mathbf{H}})_3$ donde cada $\mathbf{R}^{\mathbf{H}}$ se selecciona, independientemente, de

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-

$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(bb) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(i) alquilamida $C_1$-$C_6$;

(iii) $\mathbf{R^2}$ se selecciona de anillos heterocíclicos de 5 y 6 miembros (opcionalmente sustituidos con oxo y/o grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales y ramificados) y anillos aromáticos de 5 a 6 miembros que comprenden 0-4 heteroátomos seleccionados de O, N, y S, en donde el anillo aromático de 5 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $\mathbf{R^B}$ y el anillo aromático de 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos $\mathbf{R^B}$, en donde los grupos $\mathbf{R^B}$ se seleccionan, independientemente, de:

(a) amidas, opcionalmente sustituidas con 1-3 grupos seleccionados de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos (opcionalmente sustituidos con heteroarilo), heterociclilo de 4 a 6 miembros (opcionalmente sustituido con oxo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, hidroxialquilo, amida, alquilsulfonilo, y acetamida); o en donde el átomo de nitrógeno de amida forma parte de un anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros (opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo o grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos),

(b) imidazolidina-2,4-diona,

(c) heterociclilos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados, independientemente, de oxo, acilo, y grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos (que están opcionalmente sustituidos, de manera adicional, con 1-3 grupos seleccionados, independientemente, de oxo, hidroxi, y acilo),

(d) ácido fosforoso opcionalmente esterificado con un grupo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

(e) óxidos de dialquil($C_1$-$C_6$)fosfina,

(f) ácidos alquil($C_1$-$C_6$)fosfínicos opcionalmente esterificados con un grupo alquilo $C_1$-

$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

(g) halógenos,

(h) ciano,

(i) hidroxi,

(j) ácidos carboxílicos opcionalmente esterificados con un ácido urónico o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

(k) oxo,

(l) grupos -B(O$\mathbf{R}^I$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R}^I$ se selecciona, independientemente, de hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales ramificados y cíclicos, o dos grupos O$\mathbf{R}^I$, junto con el átomo de boro al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(m) anillos aromáticos de 5 y 6 miembros que comprenden 0-4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N, y S, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

hidroxi,

ácidos carboxílicos,

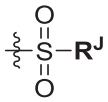
pirrolidin-2-ona,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(n) ácido sulfónico,

(o) grupos  , en donde $\mathbf{R^J}$ se selecciona de:

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, y

amida

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

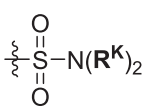
ciano,

hidroxi, y

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

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

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

(p) grupos  , en donde cada $\mathbf{R^K}$ se selecciona, independientemente, de:

(aa) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

o dos grupos $\mathbf{R^K}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

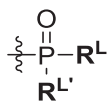
hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos

(q) grupos  , en donde cada uno de $\mathbf{R^L}$ y $\mathbf{R^{L'}}$ se selecciona, independientemente, de

(aa) hidroxi,

(bb) grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde el grupo

alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(gg) grupos amino

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R^L}$ y $\mathbf{R^{L'}}$, junto con el átomo de fósforo al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(r) grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi,

ácido carboxílico,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, y

amida,

(s) grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

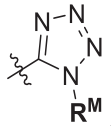
halógenos,

hidroxi,

ácido carboxílico,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(t) grupos  , en donde $\mathbf{R^M}$ se selecciona de:

(aa) hidrógeno,

(bb) ácido carboxílico,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(dd) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

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

(ff) halógenos

(gg) hidroxi

(u) O-$\mathbf{R^N}$ en donde $\mathbf{R^N}$ se selecciona de

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

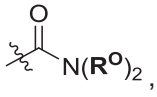
(bb) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(v)  , en donde cada $\mathbf{R^O}$ se selecciona, independientemente, de hidrógeno y un grupo alquilo $C_1$-$C_8$ lineal, ramificado y cíclico, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

alquilsulfonilo,

alquilamida,

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

o dos grupos $\mathbf{R^O}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

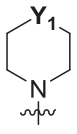
hidroxi, y

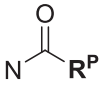
grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(w) 

, en donde $\mathbf{Y_1}$ se selecciona de oxígeno, N-$\mathbf{R^P}$, y 

, en donde $\mathbf{R^P}$ se selecciona de un grupo alquilo $C_1$-$C_8$ lineal, ramificado y cíclico, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

en donde 2 hidrógenos adyacentes en el anillo aromático de 5 o 6 miembros puede reemplazarse por uniones a un segundo anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 0-4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N, y S para formar un grupo $\mathbf{R^2}$ bicíclico que está opcionalmente sustituido con 1-6 grupos $\mathbf{R^B}$;

(iv) $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ se seleccionan, 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 seleccionan, independientemente, de 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 seleccionados independientemente;

(v) cada uno de $\mathbf{W^1}$ y $\mathbf{W^2}$ se selecciona, independientemente, de C y N;

(vi) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre que no más de un ≡ sea un enlace doble;

(vii) cada $\mathbf{R^3}$ se selecciona, 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 $C_1$-$C_6$ lineales ramificados y cíclicos y los grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de halógenos, grupos hidroxi y ácido carboxílico;

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

(ix) $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$, y $\mathbf{Z^3}$ se seleccionan, independientemente, de carbono, boro, 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, halógeno, 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 $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos y los grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos, grupos hidroxi y ácido carboxílico, y en donde, cuando $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$, o $\mathbf{Z^3}$ son boro, la valencia de boro se completa con un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi.

En un aspecto de la invención, los compuestos de la Fórmula **I** se seleccionan de los Compuestos 1-342, así como 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**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. Estas composiciones pueden incluir,

además, 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**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** 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. En modalidades específicas, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342, 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**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En modalidades específicas, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342, 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 presenta la mutación de ZZ. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento presenta la mutación de SZ.

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**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** 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 modalidades específicas, los métodos para modular la AAT comprenden administrar al menos un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342, 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 LAS FIGURAS

La FIGURA 1A muestra un difractograma de XRPD de la Forma A del Compuesto 33.

La FIGURA 1B muestra un espectro de $^{13}C$ NMR en estado sólido de la Forma A del

Compuesto 33.

La FIGURA 1C muestra un espectro de $^{19}F$ NMR en estado sólido de la Forma A del Compuesto 33.

La FIGURA 1D muestra un termograma de TGA de la Forma A del Compuesto 33.

La FIGURA 1E muestra un termograma de DSC de la Forma A del Compuesto 33.

La FIGURA 1F muestra un espectro de IR e la Forma A del Compuesto 33.

La FIGURA 2A muestra un difractograma de XRPD de la Forma B del Compuesto 33.

La FIGURA 2B muestra un espectro de $^{13}C$ NMR en estado sólido de la Forma B del Compuesto 33.

La FIGURA 2C muestra un espectro de $^{19}F$ NMR en estado sólido de la Forma B del Compuesto 33.

La FIGURA 2D muestra un termograma de TGA de la Forma B del Compuesto 33.

La FIGURA 2E muestra un termograma de DSC de la Forma B del Compuesto 33.

La FIGURA 3A muestra un difractograma de XRPD de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33.

La FIGURA 3B muestra un termograma de TGA de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33.

La FIGURA 3C muestra un termograma de DSC de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33.

La FIGURA 4A muestra un difractograma de XRPD de la Forma A del hidrato del Compuesto 33.

La FIGURA 4B muestra un espectro de $^{13}C$ NMR en estado sólido de la Forma A del hidrato del Compuesto 33.

La FIGURA 4C muestra un espectro de $^{19}F$ NMR en estado sólido de la Forma A del hidrato del Compuesto 33.

La FIGURA 4D muestra un termograma de TGA de la Forma A del hidrato del Compuesto 33.

La FIGURA 4E muestra un termograma de DSC de la Forma A del hidrato del Compuesto 33.

La FIGURA 5A muestra un difractograma de XRPD de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33.

La FIGURA 5B muestra un termograma de TGA de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33.

La FIGURA 5C muestra un termograma de DSC de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33.

La FIGURA 6A muestra un difractograma de XRPD de la Forma C del Compuesto 33.

La FIGURA 7A muestra un difractograma de XRPD de la Forma D del Compuesto 33.

La FIGURA 7B muestra un termograma de TGA de la Forma D del Compuesto 33.

La FIGURA 7C muestra un termograma de DSC de la Forma D del Compuesto 33.

La FIGURA 8A muestra un difractograma de XRPD de la Forma E del Compuesto 33.

La FIGURA 9A muestra un difractograma de XRPD de la Forma F del Compuesto 33.

La FIGURA 9B muestra un termograma de TGA de la Forma F del Compuesto 33.

La FIGURA 9C muestra un termograma de DSC de la Forma F del Compuesto 33.

La FIGURA 10A muestra un difractograma de XRPD de la Forma G del Compuesto 33.

La FIGURA 10B muestra un termograma de TGA de la Forma G del Compuesto 33.

La FIGURA 10C muestra un termograma de DSC de la Forma G del Compuesto 33.

La FIGURA 11A muestra un difractograma de XRPD de la Forma H del Compuesto 33.

La FIGURA 11B muestra un termograma de TGA de la Forma H del Compuesto 33.

La FIGURA 11C muestra un termograma de DSC de la Forma H del Compuesto 33.

La FIGURA 12A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 que ha reaccionado inicialmente con EtOH.

La FIGURA 12B muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 que ha reaccionado con EtOH durante la noche.

La FIGURA 12C muestra un difractograma de XRPD de la Forma I del Compuesto 33.

La FIGURA 12D muestra un termograma de TGA de la Forma I del Compuesto 33.

La FIGURA 12E muestra un termograma de DSC de la Forma I del Compuesto 33.

La FIGURA 13A muestra un difractograma de XRPD de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33.

La FIGURA 13B muestra un espectro de $^{13}C$ NMR en estado sólido de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33.

La FIGURA 13C muestra un espectro de $^{19}F$ NMR en estado sólido de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33.

La FIGURA 13D muestra un termograma de TGA de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33.

La FIGURA 13E muestra un termograma de DSC de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33.

La FIGURA 14A muestra un difractograma de XRPD de la Forma J del Compuesto 33.

La FIGURA 14B muestra un termograma de TGA de la Forma J del Compuesto 33.

La FIGURA 15A muestra un difractograma de XRPD de la Forma K del Compuesto 33.

La FIGURA 15B muestra un termograma de TGA de la Forma K del Compuesto 33.

La FIGURA 15C muestra un termograma de DSC de la Forma K del Compuesto 33.

La FIGURA 16A muestra un difractograma de XRPD de la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33.

La FIGURA 16B muestra un termograma de TGA de la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33.

La FIGURA 16C muestra un termograma de DSC de la Forma A del solvato de 2-MeTHF del

Compuesto 33.

La FIGURA 17A muestra un difractograma de XRPD de la Forma L del Compuesto 33.

La FIGURA 17B muestra un termograma de TGA de la Forma L del Compuesto 33.

La FIGURA 17C muestra un termograma de DSC de la Forma L del Compuesto 33.

La FIGURA 18A muestra un difractograma de XRPD de la Forma M del Compuesto 33.

La FIGURA 18B muestra un termograma de TGA de la Forma M del Compuesto 33.

La FIGURA 18C muestra un termograma de DSC de la Forma M del Compuesto 33.

La FIGURA 19A muestra un difractograma de XRPD de la Forma N del Compuesto 33.

La FIGURA 19B muestra un termograma de TGA de la Forma N del Compuesto 33.

La FIGURA 19C muestra un termograma de DSC de la Forma N del Compuesto 33.

La FIGURA 20A muestra un difractograma de XRPD de la Forma O del Compuesto 33.

La FIGURA 20B muestra un termograma de TGA de la Forma O del Compuesto 33.

La FIGURA 21A muestra un difractograma de XRPD de la Forma A de la sal de K del Compuesto 33.

La FIGURA 21B muestra un termograma de TGA de la Forma A de la sal de K del Compuesto 33.

La FIGURA 21C muestra un termograma de DSC de la Forma A de la sal de K del Compuesto 33.

La FIGURA 22A muestra un difractograma de XRPD de la Forma B de la sal de K del Compuesto 33.

La FIGURA 22B muestra un termograma de TGA de la Forma B de la sal de K del Compuesto 33.

La FIGURA 22C muestra un termograma de DSC de la Forma B de la sal de K del Compuesto 33.

La FIGURA 23A muestra un difractograma de XRPD de la Forma C de la sal de K del Compuesto 33.

La FIGURA 23B muestra un termograma de TGA de la Forma C de la sal de K del Compuesto 33.

La FIGURA 23C muestra un termograma de DSC de la Forma C de la sal de K del Compuesto 33.

La FIGURA 24A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 10 % con HPMCAS-H].

La FIGURA 24B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 10 % con HPMCAS-H].

La FIGURA 24C muestra un termograma de TGA del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 10 % con HPMCAS-H].

La FIGURA 25A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 10 % con PVPVA].

La FIGURA 25B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 10 % con PVPVA].

La FIGURA 26A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 10 % con HPMC E15].

La FIGURA 26B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 10 % con HPMC E15].

La FIGURA 27A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 1 % con HPMCAS-H].

La FIGURA 27B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 1 % con HPMCAS-H].

La FIGURA 27C muestra un termograma de TGA del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 1 % con HPMCAS-H].

La FIGURA 28A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 1 % con HPMCAS-H].

La FIGURA 28B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 1 % con HPMCAS-H].

La FIGURA 28C muestra un termograma de TGA del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 1 % con HPMCAS-H].

La FIGURA 29A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 1 % con HPMCAS-H].

La FIGURA 29B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [DCM/EtOH/agua al 1 % con HPMCAS-H].

La FIGURA 30A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [THF/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 30B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [THF/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 30C muestra un termograma de TGA del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [THF/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 30D muestra un espectro de $^{13}C$ NMR en estado sólido de una dispersión secada por pulverización de 50 % del Compuesto 33 con HPMCAS.

La FIGURA 30E muestra un espectro de $^{19}F$ NMR en estado sólido de una dispersión secada por pulverización del Compuesto 33 50 % con HPMCAS.

La FIGURA 31A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [2-MeTHF/EtOH/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 31B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [2-MeTHF/EtOH/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 31C muestra un termograma de TGA del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 50%DL [2-MeTHF/EtOH/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 32A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [DCM/EtOH/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 32B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [DCM/EtOH/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 32C muestra un termograma de TGA del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [DCM/EtOH/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 33A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [DCM/EtOH/agua con HPMCAS-H, comenzando con solvato de THF DS].

La FIGURA 33B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [DCM/EtOH/agua con HPMCAS-H, comenzando con solvato de THF DS].

La FIGURA 34A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [THF/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 34B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [THF/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 34C muestra un espectro de $^{13}C$ NMR en estado sólido de una dispersión secada por pulverización de 80% del Compuesto 33 con HPMCAS.

La FIGURA 34D muestra un espectro de $^{19}F$ NMR en estado sólido de una dispersión secada por pulverización del Compuesto 33 80% con HPMCAS.

La FIGURA 35A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [THF/agua con PVPVA].

La FIGURA 35B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [THF/agua con PVPVA].

La FIGURA 36A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [THF/agua con HPMC E15].

La FIGURA 36B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [THF/agua con HPMC E15].

La FIGURA 37A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [2-MeTHF/EtOH/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 37B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [2-MeTHF/EtOH/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 37C muestra un termograma de TGA del Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80%DL [2-MeTHF/EtOH/agua con HPMCAS-H].

La FIGURA 38A muestra un difractograma de XRPD del Compuesto 33 amorfo puro secado por pulverización [DCM/EtOH/agua sin polímero].

La FIGURA 38B muestra un termograma de DSC del Compuesto 33 amorfo puro secado por pulverización [DCM/EtOH/agua sin polímero].

La FIGURA 38C muestra un espectro de $^{13}C$ NMR en estado sólido del Compuesto 33 amorfo puro.

La FIGURA 38D muestra un espectro de $^{19}F$ NMR en estado sólido del Compuesto amorfo puro.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### I. Definiciones

El término «AAT», tal como se usa en la presente, significa alfa-1 antitripsina o una mutación de esta, que incluye, de modo no taxativo, mutaciones del gen AAT tales como mutaciones de Z. Tal como se usa en la presente, «Z-AAT» significa mutantes de AAT que tienen la mutación de Z.

El término «AATD», tal como se usa en la presente, significa alfa-1 antitripsina, que es un trastorno genético caracterizado por niveles bajos de AAT circulante.

El término «compuesto», cuando hace referencia a un compuesto de esta descripción, se refiere a un grupo de moléculas que tienen una estructura química idéntica a menos a menos que se indique de otro modo como un grupo de estereoisómeros (por ejemplo, un grupo de racematos, un grupo de estereoisómeros cis/trans, o un grupo de (*E*) y (*Z*) estereoisómeros), con la excepción de que pueda haber variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por lo tanto, será evidente 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 dichos isotopólogos en un compuesto de esta descripción dependerá de una cantidad de factores que incluyen la pureza isotópica de los reactivos usados para preparar el compuesto y la eficiencia de incorporación de los isótopos en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, tal como se estableció anteriormente, la cantidad relativa de dichos isotopólogos en toto será menor que 49,9 % del compuesto. En otras modalidades, la cantidad relativa de dichos isotopólogos en toto será menor que 47,5 %, menor que 40 %, menor que 32,5 %, menor que 25 %, menor que 17,5 %, menor que 10 %, menor que 5 %, menor que 3 %, menor que 1 %, o menor que 0,5 % del compuesto.

Los compuestos de la invención opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Se observa que la expresión «opcionalmente sustituido» se usa de forma indistinta con la expresión «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 indicado. A menos que se indique de otro modo, 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 ser sustituida con más de un sustituyente que se selecciona de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o un sustituyente diferente en cualquier posición. Las combinaciones de sustituyentes concebidas en la presente descripción son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables.

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. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en la presente también pretenden incluir los compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras de la presente, excepto por el reemplazo de hidrógeno con deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono con $^{13}C$ o $^{14}C$ se encuentran dentro del alcance de esta descripción.

A menos que se indique de otro modo, también se pretende que las estructuras representadas en el presente incluyan todas las formas isoméricas de la estructura, por ejemplo, mezclas racémicas, atropisómeros, mezclas diastereoméricas, isómeros cis/trans, isómeros geométricos (o conformacionales), tales como isómeros de enlace doble (*Z*) y (*E*), e isómeros conformacionales (*Z*) y (*E*). Por lo tanto, las mezclas geométricas y conformacionales de los compuestos de la presente se encuentran dentro del alcance de la descripción. A menos que se establezca de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la descripción se encuentran dentro del alcance de la descripción.

El término «tautómero», tal 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 mediante la migración de un átomo o grupo dentro de la molécula.

Un «estereoisómero» se refiere a los enantiómeros y diastereómeros.

Tal como se usa en la presente, un «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 con un átomo de deuterio («D»). Se reconocerá que se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. La concentración de isótopos de hidrógeno estables naturalmente abundantes, 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. Por lo tanto, a menos que se indique de otro modo, 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 es típicamente alrededor de 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 la incorporación de deuterio en cada deuterio designado) al menos 4500, (67,5 % de la incorporación de

deuterio), al menos 5000 (75 % de la incorporación de deuterio) al menos 5500 (82,5 % de la incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de la incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de la incorporación de deuterio, al menos 6466,7 (97 % de la incorporación de deuterio, o al menos 6600 (99 % de la incorporación de deuterio).

Tal como se usa en la presente, el término «factor de enriquecimiento isotópico» significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural del isótopo indicado.

El término «alquilo» o «alifático», tal como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburos sustituidos o no sustituidos de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico, completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático y tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se indique de otro modo, los grupos alquilo contienen 1-20 átomos de carbono de alquilo. En algunas modalidades, los grupos alquilo contienen 1-10 átomos de carbono alifático. En otras modalidades, los grupos alquilo contienen 1-8 átomos de carbono alifático. En incluso 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 aun otras modalidades, los grupos alquilo contienen 1-3 átomos de carbono de alquilo. Los ejemplos no taxativos de grupos alquilo incluyen, de modo no taxativo, 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 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.

Los términos «heteroalquilo» o «heteroalifático», tal como se usan en la presente, significan grupos alifáticos en donde uno o dos átomos de carbono se reemplazan independientemente con uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden ser grupos sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos «heterociclo», «heterociclilo», «heterocicloalifáticos» o «heterocíclicos».

El término «alquenilo», tal como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburos sustituidos o no sustituidos de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada, que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico, que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es

aromático (en la presente se denomina «alquenilo cíclico»).

Los términos «heterociclo», «heterociclilo», «heterocicloalifático» o «heterocíclico», tal como se usan en la presente, significan sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos, en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas modalidades, el grupo «heterociclo», «heterociclilo», «heterocicloalifático» o «heterocíclico» tiene de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

El término «heteroátomo» significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (que incluyen 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 sustituido con N)).

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

Los términos «alcoxi» o «tioalquilo», tal como se usan en la presente, se refieren a un grupo alquilo, tal como se definió previamente, en donde un carbono del grupo alquilo se reemplaza con un átomo de oxígeno («alcoxi») o azufre («tioalquilo»), respectivamente, siempre que los átomos de oxígeno y azufre estén enlazados 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 no taxativos de grupos alcoxi cíclicos incluyen tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, y oxepanilo. Un «tioalquilo cíclico» se refiere a un hidrocarburo monocíclico, espirocíclico, bicíclico, bicíclico con puente, tricíclico o tricíclico con puente, que contiene al menos un grupo tioalquilo, pero no es aromático.

Los términos «haloalquilo» y «haloalcoxi» se refieren a un grupo alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término «halógeno» significa F, Cl, Br, o I. Los 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. Tal 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 se reemplaza o sustituye con un grupo sulfóxido. Un «alquilsulfóxido cíclico» se refiere a un hidrocarburo monocíclico o un hidrocarburo bicíclico que contiene uno o más alquilsulfóxidos, pero no es aromático. Tal como se usa en la presente, «sulfóxido» significa sulfinilo (es decir, -S(O)-) unido a dos átomos de carbono.

El término «alquilsulfinamida» significa un grupo alquilo en el que un carbono de dicho grupo alquilo se reemplaza o sustituye con un grupo sulfinamida. Tal como se usa en la presente, «sulfinamida» se refiere a -S(O)-, en el que el átomo de azufre se une independientemente a un grupo amina y se une a carbono.

El término «alquilsulfonilo» significa un grupo alquilo en el que un carbono de dicho grupo alquilo se reemplaza o sustituye con un grupo sulfonilo. Tal como se usa en la presente, «sulfonilo» se refiere a $-S(O)_2-$, en donde el azufre se une a un carbono y también se une a un carbono diferente.

El término «alquilsulfonamida» significa un grupo alquilo en el que un carbono de dicho grupo alquilo se reemplaza o sustituye con un grupo sulfonamida. Tal como se usa en la presente, «sulfonamida» se refiere a $-S(O)_2-$ en donde el azufre se une a un grupo amina y también se une a carbono.

El término «alquilamida» significa un grupo alquilo en el que un carbono de dicho grupo alquilo se reemplaza con una amida. Tal como se usa en la presente, «amida» se refiere a un carbonilo (es decir, -C(O)-) que se une a un grupo amina y también se une a carbono. Una amida opcionalmente sustituida puede estar monosustituida o disustituida en el nitrógeno de la amida. De manera alternativa o adicional, una amida opcionalmente sustituida puede esta sustituida en el carbono del carbonilo.

Tal como se usa en la presente, un grupo «oxo» se refiere a =O.

Tal como se usa en la presente, un grupo «ciano» o «nitrilo» se refiere a -C≡N.

Tal como se usa en la presente, un grupo «hidroxi» se refiere a -OH.

Cada uno de «terc» y «t-» se refiere a terciario.

Tal como se usan 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 orbitales [4n+2] p, en donde n es un número entero que varía de 0 a 6. Los ejemplos no taxativos de grupos aromáticos incluyen grupos arilo y heteroarilo.

El término «arilo», usado solo o como parte de un resto más grande como en «aralquilo», «aralcoxi» 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 3 a 7 miembros del anillo. El término «arilo» se refiere a sistemas de anillo de heteroarilo, tal como se define más adelante en la presente. Los ejemplos no taxativos de grupos arilo incluyen anillos de 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 3 a 7 miembros del anillo.

Un grupo arilo (que incluye arilalquilo, arilalcoxi, ariloxialquilo, y similares) o heteroarilo (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. En la técnica se conocen los métodos para agregar (un proceso generalmente denominado «protección») y retirar (un proceso generalmente denominado «desprotección») dichos grupos protectores de amina, y se encuentran disponibles, por ejemplo, en P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, 1994, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia, y en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.ª edición (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999).

Los ejemplos de solventes adecuados que pueden usarse en esta descripción incluyen, de modo no taxativo, agua, metanol (MeOH), etanol (EtOH), diclorometano o «cloruro de metileno» ($CH_2Cl_2$), tolueno, acetonitrilo (MeCN), dimetilformamida (DMF), dimetilo sulfóxido (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-metiltetrahidrofurano (2-Me THF), metiletilcetona (MEK), *terc*-butanol, dietiléter ($Et_2O$), metil-*terc*-butiléter (MTBE), 1,4-dioxano, y *N*-metilpirrolidona (NMP).

Los ejemplos de bases adecuadas que pueden usarse en esta descripción incluyen, de modo no taxativo, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), terc-butóxido de potasio (KOtBu), carbonato de potasio ($K_2CO_3$), *N*-metilmorfolino (NMM), trietilamina ($Et_3N$; TEA), diisopropil-etilamina (*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. Una sal de un compuesto se forma 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 «sal farmacéuticamente aceptable», tal como se usa en la presente, se refiere a un componente, que es, de acuerdo con el alcance de la opinión médica bien fundada, adecuado para su uso en contacto con los tejidos humanos y otros mamíferos sin producir toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares no deseadas, y son proporcionales a una relación riesgo/beneficio razonable. Una «sal farmacéuticamente aceptable» significa cualquier sal no toxica que, luego de su administración a un receptor, es capaz de

proporcionar, ya sea de forma directa o indirecta, un compuesto de la presente descripción. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, por ejemplo, las que se describen en S. M. Berge, et ál. *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19.

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 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 ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados. Por lo tanto, dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenfosfato, dihidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, 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, sulfonato de xileno, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En algunas modalidades, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+$(alquilo $C_{1-4})_4$. La presente descripción contempla también la cuaternización de cualquiera de los grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente. Los ejemplos no taxativos adecuados de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otros ejemplos no taxativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen amonio, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Otros ejemplos no taxativos adecuados de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de besilato y glucosamina.

Los términos «paciente» o «sujeto» se usan de forma indistinta y se refieren a un animal, que incluye un ser humano.

Los términos «dosis eficaz» o «cantidad eficaz» se usan de forma indistinta en la presente y se refieren a esa cantidad de un compuesto que produce el efecto deseado para el que se

administra (por ejemplo, mejora en la AATD o un síntoma de la AATD, disminución de la gravedad de la AATD o un síntoma de la AATD, y/o reducción de la velocidad de aparición o incidencia de la AATD o un síntoma de la AATD). La cantidad exacta de una dosis eficaz dependerá del propósito del tratamiento, y el experto en la técnica la determinará mediante técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

Tal como se usa en la presente, el término «tratamiento» y sus semejantes 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. Tal como se usa en la presente, «tratamiento» y sus semejantes incluyen, de modo no taxativo, los siguientes: mejora de la función hepática y/o del bazo, disminución de ictericia, mejora de la función pulmonar, disminución de las enfermedades pulmonares y/o exacerbaciones pulmonares (por ejemplo, enfisema), disminución de enfermedades de la piel (por ejemplo, paniculitis necrosante), aumento en el 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 métodos y técnicas que se conocen en la técnica o que se desarrollen en el futuro.

Los términos «alrededor de» y «aproximadamente», cuando se usan en relación con las dosis, cantidades o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o forma de dosificación, incluyen el valor de una dosis, cantidad o porcentaje en peso indicado o un intervalo de la dosis, cantidad o porcentaje en peso que un experto en la técnica reconoce que proporcionará un efecto farmacológico equivalente al obtenido con la dosis, cantidad o porcentaje en peso indicados. En algunas modalidades, el término «alrededor de» refleja una variación de ± 10 % de un valor indicado. En algunas modalidades, el término «alrededor de» refleja una variación de ± 5 % de un valor indicado. En algunas modalidades, el término «alrededor de» refleja una variación de ± 2 % de un valor indicado.

Cualquiera de uno o más de los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **I-G**, e **I-H**, y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y 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 modalidades específicas, cualquiera de los uno o más compuestos se seleccionan de los Compuestos 1-342, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **I-G**, e **I-H** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, se administra una vez al día. En modalidades específicas, un compuesto seleccionado de los

Compuestos 1-342, tautómeros de eses compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **I-G**, e **I-H** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, se administra dos veces al día. En modalidades específicas, un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342, tautómeros de eses compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, se administra dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **I-G**, e **I-H** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, se administra tres veces al día. En modalidades específicas, un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342, tautómeros de eses compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, se administra tres veces al día.

Cualquiera de uno o más de los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **I-G**, e **I-H** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, pueden administrarse en combinación con una terapia de aumento de AAT o una terapia de reemplazo de AAT para el tratamiento de la AATD. En modalidades específicas, cualquiera de los uno o más compuestos se seleccionan de los Compuestos 1-342, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores.

Tal como se usa en la presente, «terapia de aumento de AAT» se refiere al uso de la proteína alfa-1 antitripsina (AAT) a partir de plasma sanguíneo de donantes humanos sanos para aumentar (incrementar) los niveles de alfa-1 antitripsina circulante en la sangre. «Terapia de reemplazo de AAT» se refiere a la administración de AAT recombinante.

En algunas modalidades, se administran de 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**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **I-G**, e **I-H** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, o derivados deuterados de dicho compuesto, tautómero o sal, una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En modalidades específicas, se administran de 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 o 400 mg a 600 mg de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos

compuestos y sus tautómeros, o derivados deuterados de dicho compuesto, tautómero o sal, una vez al día, dos veces al día o tres veces al día.

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

Tal como se usan en la presente, los términos «forma cristalina» y «Forma» se refieren, de forma indistinta, a una estructura cristalina (o polimorfo) que tiene una disposición de empaquetamiento molecular particular en la red cristalina. Las formas cristalinas pueden identificarse y distinguirse entre sí mediante una o más técnicas de caracterización que incluyen, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo (XRPD), difracción de rayos X con cristal único, resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR), calorimetría diferencial de barrido (DSC), y/o análisis termogravimétrico (TGA). Por consiguiente, tal como se usan 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 que incluyen, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo (XRPD), difracción de rayos X con cristal único, SSNMR, calorimetría diferencial de barrido (DSC), y/o análisis termogravimétrico (TGA). En algunas modalidades, las formas cristalinas novedosas se caracterizan por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una o más señales en uno o más valores dos-theta (º 2θ) indicados.

Tal como se usa en la presente, una forma cristalina es «sustancialmente pura» cuando representa una cantidad en peso igual o mayor que 90 % de la suma de todas las formas sólidas de ese compuesto en una muestra, según se determina mediante un método de acuerdo con la técnica, tal como ssNMR y/o XRPD cuantitativa. En algunas modalidades, la forma sólida es «sustancialmente pura» cuando representa una cantidad en peso igual o mayor que 95 % de la suma de todas las formas sólidas en una muestra. En algunas modalidades, la forma sólida es «sustancialmente pura» cuando representa una cantidad en peso igual o mayor que 99% de la suma de todas las formas sólidas en una muestra.

Tal como se usa en la presente, un compuesto es «sustancialmente cristalino» cuando representa una cantidad en peso igual o mayor que 70% de la suma de todas las formas sólidas de ese compuesto en una muestra, según se determina mediante un método de acuerdo con la técnica, tal como ssNMR y/o XRPD cuantitativa. En algunas modalidades, la

forma sólida es «sustancialmente cristalina» cuando representa una cantidad en peso igual o mayor que 75% de la suma de todas las formas sólidas en una muestra. En algunas modalidades, la forma sólida es «sustancialmente pura» cuando representa una cantidad en peso igual o mayor que 80% de la suma de todas las formas sólidas en una muestra. En algunas modalidades, la forma sólida es «sustancialmente pura» cuando representa una cantidad en peso igual o mayor que 85% de la suma de todas las formas sólidas en una muestra.

Tal como se usa en la presente, el término «amorfo/a» hace referencia a un material sólido sin ningún orden de intervalo prolongado en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente líquidos superrefrigerados en los que las moléculas se encuentran colocadas de forma aleatoria, de manera que no hay una disposición bien definida, por ejemplo, envoltura molecular, ni ningún orden de intervalo prolongado. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que sin señales características definidas en su difractograma de rayos X en polvo (es decir, no es cristalino según se determina mediante XRPD). En cambio, aparecen uno o más picos amplios (por ejemplo, halos) en su difractograma. Los picos amplios son característicos de un sólido amorfo. Véase, por ejemplo, US 2004/0006237 para una comparación de los difractogramas de un material amorfo y un material cristalino. Además, los anchos de señal en los espectros de $^{13}C$ NMR y $^{19}F$ NMR del material amorfo, típicamente, son sustancialmente más amplios que aquellos en los espectros de $^{13}C$ NMR y $^{19}F$ NMR del material cristalino.

Tal como se usa en la presente, un compuesto es «sustancialmente amorfo» cuando representa una cantidad en peso igual o mayor que 70% de la suma de todas las formas sólidas de ese compuesto en una muestra, según se determina mediante un método de acuerdo con la técnica, tal como ssNMR y/o XRPD cuantitativa. En algunas modalidades, un compuesto que es «sustancialmente amorfo» representa una cantidad en peso igual o mayor que 75% de la suma de todas las formas de ese compuesto en una muestra. En algunas modalidades, un compuesto que es «sustancialmente amorfo» representa una cantidad en peso igual o mayor que 80% de la suma de todas las formas de ese compuesto en una muestra. En algunas modalidades, un compuesto que es «sustancialmente amorfo» representa una cantidad en peso igual o mayor que 85% de la suma de todas las formas de ese compuesto en una muestra. En algunas modalidades, un compuesto que es «sustancialmente amorfo» representa una cantidad en peso igual o mayor que 90% de la suma de todas las formas de ese compuesto en una muestra. En algunas modalidades, un compuesto que es «sustancialmente amorfo» representa una cantidad en peso igual o mayor que 95% de la suma de todas las formas de ese compuesto en una muestra.

Tal como se usa en la presente, una «dispersión» se refiere a un sistema disperso en el que una sustancia, la fase dispersa, se distribuye, en unidades discretas, a través de una segunda sustancia (la fase continua o vehículo). El tamaño de la fase dispersa puede variar

considerablemente (por ejemplo, partículas coloidales de dimensión de nanómetros, a un tamaño de múltiples micrómetros). En general, las fases dispersas pueden ser sólidas, líquidas o gaseosas. En el caso de una dispersión sólida, las fases dispersa y continua son ambas sólidas. En aplicaciones farmacéuticas, una dispersión sólida puede incluir un fármaco cristalino (fase dispersa) en un polímero amorfo (fase continua) o, de manera alternativa, un fármaco amorfo (fase dispersa) en un polímero amorfo (fase continua). En algunas modalidades, una dispersión sólida amorfa incluye el polímero que constituye la fase dispersa y el fármaco que constituye la fase continua. En algunas modalidades, la dispersión incluye el Compuesto 33 amorfo o el Compuesto 33 sustancialmente amorfo.

El término «dispersión amorfa sólida» se refiere, generalmente, a una dispersión sólida de dos o más componentes, usualmente, un fármaco y un polímero, pero que posiblemente contiene otros componentes tales como tensioactivos u otros excipientes farmacéuticos, donde el Compuesto 33 es amorfo o sustancialmente amorfo (por ejemplo, sustancialmente libre del Compuesto cristalino 33), y la estabilidad física y/o disolución y/o solubilidad del fármaco amorfo se ve potenciada por los otros componentes.

Tal 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, incorporadas a 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 «hidrato». El término «solvato/hidrato» se refiere a una forma cristalina que comprende una o más moléculas de un compuesto de la presente descripción y que se incorpora a la red cristalina, una o más moléculas de un solvente no acuoso y 0-50 % de agua en cantidades estequiométricas o no estequiométricas, tales como 0-5 %, 0-10 %, 5-10 %, 0-20 %, 10-20 %, 10-15 %, 15-20 %, 5-20 %, 0-25 %, 20-25 %, 10-25 %, 15-25 %, 5-25 %, 0-30 %, 5-30 %, 10-30 %, 15-30 %, 20-30 %, 25-30 %, 30-45 %, 35-40 %, 40-50 %, y 45-50 %.

Tal como se usa en la presente, el término «XRPD» se refiere a difracción de rayos X en polvo. Los patrones de XRPD pueden registrarse en condiciones ambientales en geometría de reflexión o transmisión mediante el uso de un difractómetro.

Tal como se usa en la presente, los términos «difractograma de rayos X en polvo», «patrón de difracción de rayos X en polvo», «patrón de XRPD» se refieren, de forma indistinta, a un patrón obtenido experimentalmente que grafica las posiciones de las señales (en la abscisa) con respecto a las intensidades de las señales (en la ordenada). Para un material amorfo, un difractograma de rayos X en polvo puede incluir una o más señales amplias; y para un material cristalino, un difractograma de rayos X en polvo puede incluir una o más señales, cada una identificada por su valor angular según se mide en grados 2θ (° 2θ), representadas en la abscisa de un difractograma de rayos X en polvo, que pueden expresarse como «una señal en … grados dos-theta», «una señal en [un] valor/es de dos-theta de …» y/o «una señal en al menos … valor/es dos-theta seleccionados de …».

El término «difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en … valores de dos-theta», tal como se usa en la presente, se refiere a un patrón de XRPD que contiene posiciones de reflexión de rayos X, según se mide y se observa en experimentos de difracción de rayos X en polvo (º 2θ).

Tal como se usa en la presente, un difractograma de rayos X en polvo es «sustancialmente similar al de una Figura [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 superponen. Al determinar la «similitud sustancial», un experto en la técnica entenderá que puede haber variación en las intensidades y/o posiciones de las señales 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 las señales en los difractogramas de XRPD (en grados dos-theta (º 2θ) mencionados en la presente), generalmente, significan ese valor informado ±0,2 grados 2θ del valor informado, una varianza reconocida en la técnica.

Tal como se usa en la presente, el término «condiciones ambiente» significa temperatura ambiente, condiciones al aire libre y condiciones de humedad no controlada.

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

Tal como se usan en la presente, «una señal en … grados dos-theta», «una señal en [un] valor[] de dos-theta de …» y/o «una señal en al menos … valor/es dos-theta seleccionados de …» se refieren a posiciones de reflexión de rayos X medidas y observadas en experimentos de difracción de rayos X en 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 extremos (valor angular +0,2 grados dos-theta y valor angular -0,2 grados dos-theta).

Los términos «intensidades de señal» e «intensidades de pico» se refieren, de forma indistinta, a intensidades de señal relativas dentro de un difractograma de rayos X en polvo dado. Los factores que pueden afectar las intensidades de señal relativa o pico incluyen el grosor de la muestra y la orientación preferida (por ejemplo, las partículas cristalinas no se distribuyen aleatoriamente).

Tal como se usa en la presente, el término «SSNMR» se refiere al método de caracterización analítica de resonancia magnética nuclear en estado sólido. Los espectros de SSNMR pueden registrarse en condiciones ambiente en cualquier isótopo magnéticamente activo en la muestra. Los ejemplos típicos de isótopos activos 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 $^{195}Pt$.

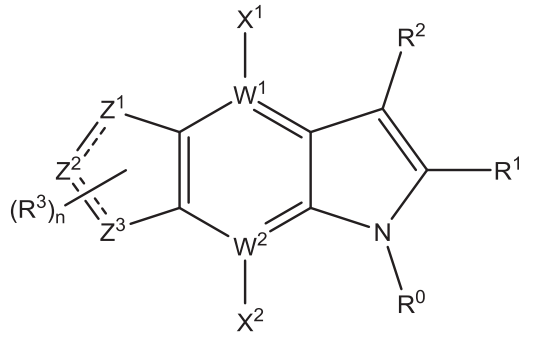
Tal como se usa en la presente, espectro de SSNMR es «sustancialmente similar al de una Figura [particular]», cuando al menos 90 %, tal como al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de las señales en los dos espectros se superponen. Al determinar la «similitud sustancial», un experto en la técnica entenderá que puede haber variación en las intensidades y/o posiciones de las señales 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 las señales en los espectros de SSNMR (en ppm mencionados en la presente), generalmente, significan ese valor informado ±0,2 ppm del valor informado, una varianza reconocida en la técnica.

Tal como se usa en la presente, el término «DSC» se refiere al método analítico de calorimetría de barrido diferencial.

Tal como se usa en la presente, el término «TGA» se refiere al método analítico de análisis térmico gravimétrico (o termogravimétrico).

## II. Compuestos y composiciones

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




(**I**),

en donde:

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

(a) grupos $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$;

en donde cada $\mathbf{R^A}$ se selecciona, independientemente, de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, ácido carboxílico, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros, y grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

en donde el átomo de nitrógeno de amida en la amida de $R^A$ está

opcionalmente sustituido con un grupo heterociclilo que está opcionalmente sustituido, de manera adicional, con oxo,

en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo, y alquilamida,

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, grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y metoxi, y

en donde un grupo $\mathbf{R^A}$ está opcionalmente enlazado a un grupo $\mathbf{R^B}$ en un grupo $\mathbf{R^2}$;

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

(a) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

cianoalquilo,

hidroxi,

alquilsulfonilo, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(c) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos o tioalquilo cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

cianoalquilo,

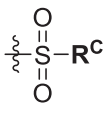
sulfona,

sulfonamida,

hidroxi, y

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, que están opcionalmente

sustituidos con 1-4 halógenos o grupos alcoxi;

(d) grupos  , en donde $\mathbf{R^C}$ se selecciona de:

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

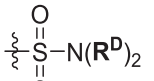
(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(e) grupos  , en donde cada $\mathbf{R^D}$ se selecciona, independientemente, de

(aa) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de

grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

o dos grupos $\mathbf{R^D}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

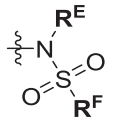
hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

(f) grupos  , en donde $\mathbf{R^E}$ se selecciona de:

(aa) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

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

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

y $\mathbf{R^F}$ se selecciona de:

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

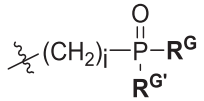
(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(g) grupos  , en donde i es un número entero que varía de 0 a 3 y cada uno de $\mathbf{R^G}$ y $\mathbf{R^{G'}}$ se selecciona, independientemente, de

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(gg) grupos amino

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R^G}$ y $\mathbf{R^{G'}}$, junto con el átomo de fósforo al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos; y

(h) $-Si(\mathbf{R^H})_3$ donde cada $\mathbf{R^H}$ se selecciona, independientemente, de

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(bb) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(i) alquilamida $C_1$-$C_6$;

(iii) $\mathbf{R^2}$ se selecciona de anillos heterocíclicos de 5 y 6 miembros (opcionalmente sustituidos con oxo y/o grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales y ramificados) y anillos aromáticos de 5 a 6 miembros que comprenden 0-4 heteroátomos seleccionados de O, N, y S, en donde el anillo aromático de 5 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $\mathbf{R^B}$ y el anillo aromático de 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos $\mathbf{R^B}$, en donde los

grupos $\mathbf{R^B}$ se seleccionan, independientemente, de:

(a) amidas, opcionalmente sustituidas con 1-3 grupos seleccionados de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos (opcionalmente sustituidos con heteroarilo), heterociclilo de 4 a 6 miembros (opcionalmente sustituido con oxo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, hidroxialquilo, amida, alquilsulfonilo, y acetamida); o en donde el átomo de nitrógeno de amida forma parte de un anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros (opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo o grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos),

(b) imidazolidina-2,4-diona,

(c) heterociclilos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados, independientemente, de oxo, acilo, y grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos (que están opcionalmente sustituidos, de manera adicional, con 1-3 grupos seleccionados, independientemente, de oxo, hidroxi, y acilo),

(d) ácido fosforoso opcionalmente esterificado con un grupo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

(e) óxidos de dialquil($C_1$-$C_6$)fosfina,

(f) ácidos alquil($C_1$-$C_6$)fosfínicos opcionalmente esterificados con un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

(g) halógenos,

(h) ciano,

(i) hidroxi,

(j) ácidos carboxílicos opcionalmente esterificados con un ácido urónico o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

(k) oxo,

(l) grupos -B(O$\mathbf{R^I}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^I}$ se selecciona, independientemente, de hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales ramificados y cíclicos, o dos grupos O$\mathbf{R^I}$, junto con el átomo de boro al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(m) anillos aromáticos de 5 y 6 miembros que comprenden 0-4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N, y S, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

hidroxi,

ácidos carboxílicos,

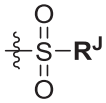
pirrolidin-2-ona,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(n) ácido sulfónico,

(o) grupos  , en donde $\mathbf{R^J}$ se selecciona de:

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, y

amida

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

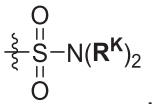
ciano,

hidroxi, y

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

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

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

(p) grupos  , en donde cada $\mathbf{R^K}$ se selecciona, independientemente, de:

(aa) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

o dos grupos $\mathbf{R^K}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

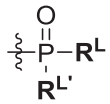
hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos

(q) grupos  , en donde cada uno de $\mathbf{R^L}$ y $\mathbf{R^{L'}}$ se selecciona, independientemente, de

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(gg) grupos amino

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R^L}$ y $\mathbf{R^{L'}}$, junto con el átomo de fósforo al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(r) grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi,

ácido carboxílico,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, y

amida,

(s) grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

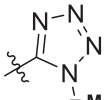
halógenos,

hidroxi,

ácido carboxílico,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(t) grupos  , en donde $\mathbf{R^M}$ se selecciona de:

(aa) hidrógeno,

(bb) ácido carboxílico,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(dd) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

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

(ff) halógenos

(gg) hidroxi

(u) O-$\mathbf{R^N}$ en donde $\mathbf{R^N}$ se selecciona de

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

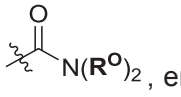
(bb) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(v)  , en donde cada $\mathbf{R^O}$ se selecciona, independientemente, de hidrógeno y un grupo alquilo $C_1$-$C_8$ lineal, ramificado y cíclico, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

alquilsulfonilo,

alquilamida,

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

o dos grupos $\mathbf{R^O}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

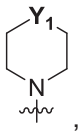
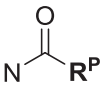
hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(w)  , en donde $\mathbf{Y_1}$ se selecciona de oxígeno, N-$\mathbf{R^P}$, y  , en donde $\mathbf{R^P}$ se selecciona de un grupo alquilo $C_1$-$C_8$ lineal, ramificado y cíclico, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

en donde 2 hidrógenos adyacentes en el anillo aromático de 5 o 6 miembros puede reemplazarse por uniones a un segundo anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 0-4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N, y S para formar un grupo $\mathbf{R^2}$ bicíclico que está opcionalmente sustituido con 1-6 grupos $\mathbf{R^B}$;

(iv) $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ se seleccionan, 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 seleccionan, independientemente, de 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 seleccionados independientemente;

(v) cada uno de $W^1$ y $W^2$ se selecciona, independientemente, de C y N;

(vi) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre que no más de un ≡ sea un enlace doble;

(vii) cada $\mathbf{R^3}$ se selecciona, 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 $C_1$-$C_6$ lineales ramificados y cíclicos y los grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de halógenos, grupos hidroxi y ácido carboxílico;

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

(ix) $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$, y $\mathbf{Z^3}$ se seleccionan, independientemente, de carbono, boro, 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, halógeno, 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 $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos y los grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos, grupos hidroxi y ácido carboxílico, y en donde, cuando $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$, o $\mathbf{Z^3}$ son boro, la valencia de boro se completa con un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi.

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

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

En algunas modalidades, $\mathbf{R^0}$ está sustituido.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^0}$ está sustituido con 1-2 sustituyentes.

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

En algunas modalidades, $\mathbf{R^0}$ está sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan, independientemente, de flúor, cloro, metilo y metoxi.

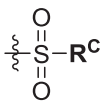
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales y ramificados y grupos alquilo $C_3$-$C_6$ cíclicos.

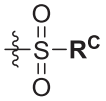
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos alquilo $C_3$ ramificados y grupos alquilo $C_6$ cíclicos.

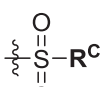
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos alquilo $C_4$-$C_6$ cíclicos, en donde un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo.

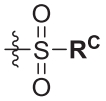
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos alquilo $C_6$ cíclicos, en donde un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos alquilo $C_1$-$C_4$ lineales y ramificados y grupos alquilo $C_4$-$C_6$ cíclicos, en donde un grupo alquilo está sustituido con un sustituyente de metilo, etilo, metoxi, isopropoxi, ciano, cianoalquilo, alquilsulfonilo, y/o hidroxi.

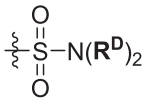
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde $\mathbf{R^C}$ se selecciona de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos.

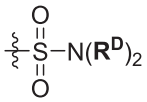
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde $\mathbf{R^C}$ se selecciona de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales.

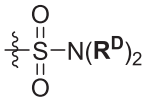
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde $\mathbf{R^C}$ se selecciona de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales.

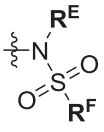
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde $\mathbf{R^C}$ se selecciona

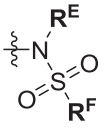
de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales.

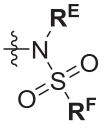
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde cada $\mathbf{R^D}$ se selecciona, independientemente, de grupos $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos.

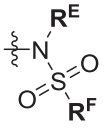
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde cada $\mathbf{R^D}$ se selecciona, independientemente, de hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales.

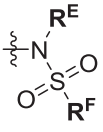
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde cada $\mathbf{R^D}$ se selecciona, independientemente, de hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde $\mathbf{R^E}$ se selecciona de hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos.

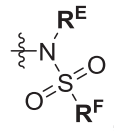
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde $\mathbf{R^E}$ se selecciona de hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales.

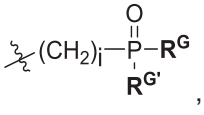
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde $\mathbf{R^E}$ se selecciona de hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales.

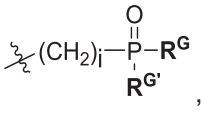
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde $\mathbf{R^F}$ se selecciona de hidroxi y grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos.

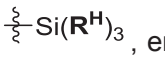
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde $\mathbf{R^F}$ se selecciona de hidroxi y grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con 1 o 2

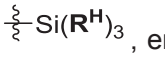
sustituyentes seleccionados de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales.

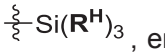
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde $\mathbf{R^F}$ se selecciona de hidroxi y grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde cada uno de $\mathbf{R^G}$ y $\mathbf{R^{G'}}$ se selecciona, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos.

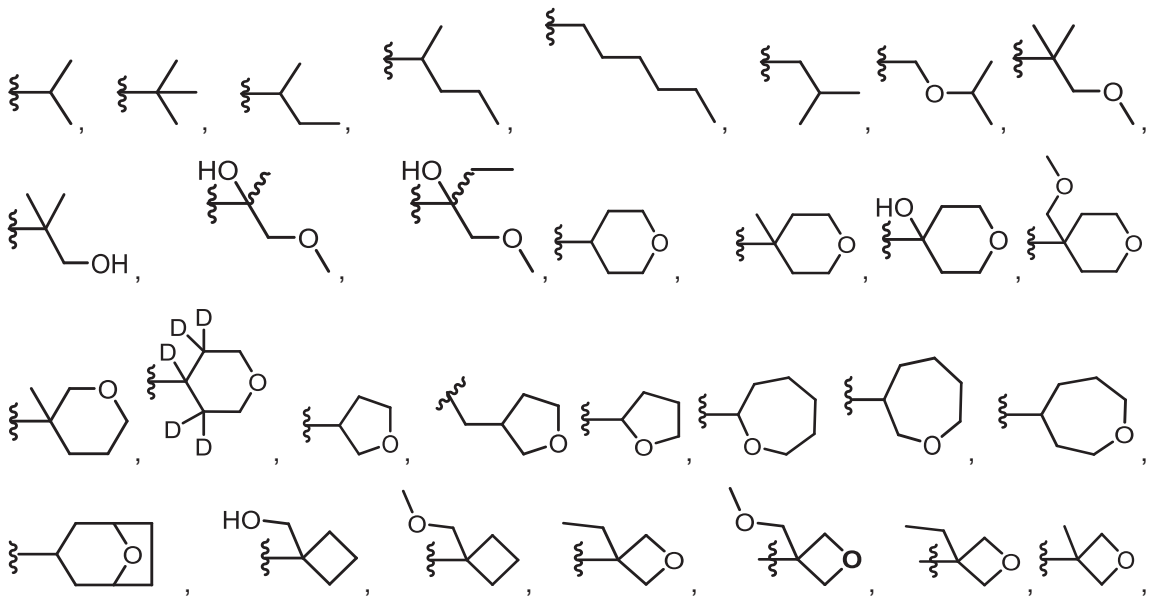
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de grupos  , en donde cada uno de $\mathbf{R^G}$ y $\mathbf{R^{G'}}$ se selecciona, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales.

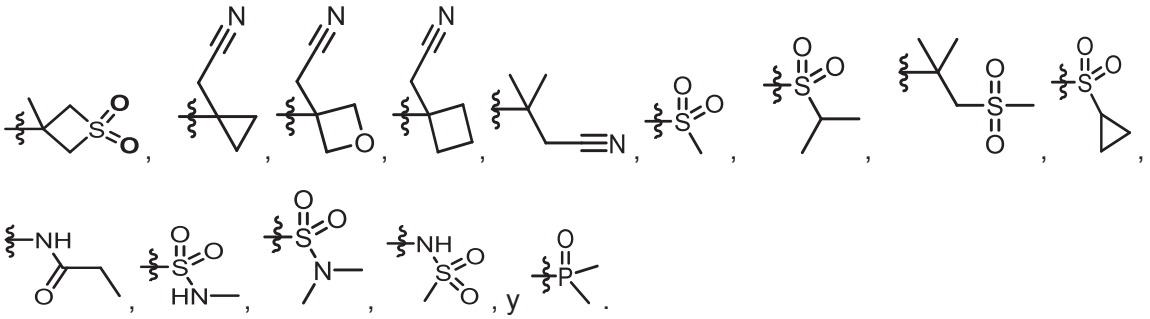
En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de  , en donde cada $\mathbf{R^H}$ se selecciona, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de  , en donde cada $\mathbf{R^H}$ se selecciona, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de  , en donde cada $\mathbf{R^H}$ se selecciona, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, trimetilsililo, trifluorometilo,





En algunas modalidades, $\mathbf{R^2}$ se selecciona de anillos aromáticos de 5 miembros que comprenden 0-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $\mathbf{R^B}$. En algunas modalidades, $\mathbf{R^2}$ se selecciona de anillos aromáticos de 6 miembros que comprende 0-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos $\mathbf{R^B}$.

En algunas modalidades, $\mathbf{R^2}$ e selecciona de anillos aromáticos de 5 miembros que comprenden 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $\mathbf{R^B}$. En algunas modalidades, $\mathbf{R^2}$ e selecciona de anillos aromáticos de 6 miembros que comprenden 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos $\mathbf{R^B}$.

En algunas modalidades, los grupos $\mathbf{R^B}$ se seleccionan, independientemente, de halógenos, ciano, hidroxi, ácido carboxílico, grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos.

En algunas modalidades, los grupos $\mathbf{R^B}$ se seleccionan, independientemente, de hidroxi, ácido carboxílico, grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, y grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales.

En algunas modalidades, los grupos $\mathbf{R^B}$ se seleccionan, independientemente, de flúor, cloro, metilo, metoxi, hidroxi y ácido carboxílico.

En algunas modalidades, $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$, y $\mathbf{Z^3}$ se seleccionan, independientemente, de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno.

En algunas modalidades, 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, $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$, o $\mathbf{Z^3}$ es boro y la valencia del boro se completa con un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi.

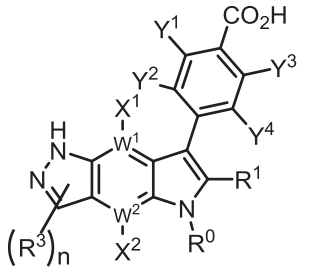
En algunas modalidades, al menos uno de $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$, y $\mathbf{Z^3}$ es nitrógeno. En algunas modalidades, dos de $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{Z^2}$, y $\mathbf{Z^3}$ son nitrógeno y el otro se selecciona de carbono y nitrógeno.

En algunas modalidades, cada $\mathbf{R^3}$ se selecciona, independientemente, de hidrógeno, grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, y grupos heterociclilo.

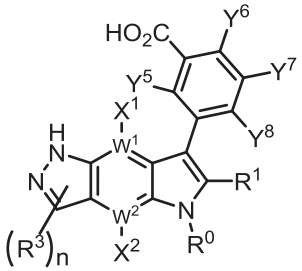
En algunas modalidades, $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ se seleccionan, independientemente, de hidrógeno y halógeno.

En algunas modalidades, cada uno de $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ es hidrógeno.

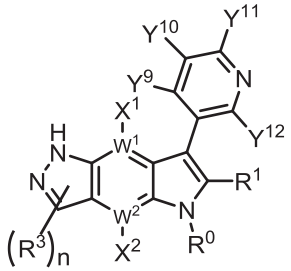
En algunas modalidades, el compuesto de la invención es un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **I-G**, e **I-H**



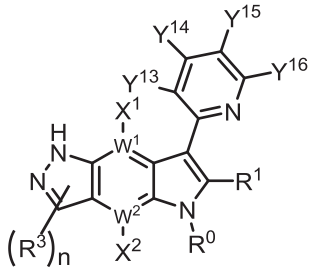
**I-A**



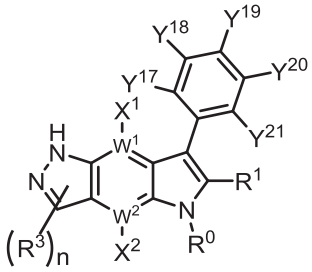
**I-B**



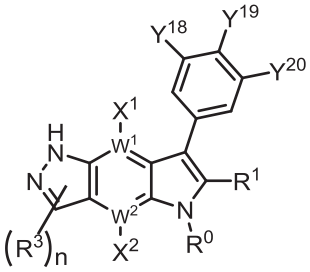
**I-C**



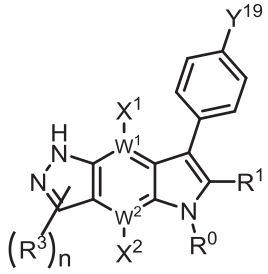
**I-D**



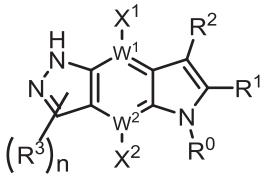
**I-E**



**I-F**



**I-G**



**I-H**

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

**$R^0$, $R^1$**, **$R^2$**, **$R^3$**, y **n** están definidos para los compuestos de la Fórmula (**I**)

**$X^1$** y **$X^2$** se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, fluoro, o **$X^1$** es fluoro y **$X^2$** es hidrógeno, o **$X^2$** es fluoro y **$X^1$** es hidrógeno, o cada uno de **$X^1$** y **$X^2$** es hidrógeno,

cada uno de **$W^1$** y **$W^2$** se selecciona, independientemente, de C y N,

**$Y^1$**, **$Y^2$**, **$Y^3$**, e **$Y^4$** se seleccionan, independientemente, de

hidrógeno,

ciano,

grupos halógeno,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

hidroxi,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

**$Y^5$**, **$Y^6$**, **$Y^7$**, e **$Y^8$** se seleccionan, independientemente, de

hidrógeno,

grupos halógeno,

hidroxi,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes de halógenos seleccionados independientemente, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

**$Y^9$**, **$Y^{10}$**, **$Y^{11}$**, **$Y^{12}$**, **$Y^{13}$**, **$Y^{14}$**, **$Y^{15}$**, e **$Y^{16}$** se seleccionan, independientemente, de

ácido carboxílico,

hidrógeno,

grupos halógeno,

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes de halógenos seleccionados independientemente, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

**$Y^{17}$**, **$Y^{18}$**, **$Y^{19}$**, **$Y^{20}$**, e **$Y^{21}$** se seleccionan, independientemente, de

hidrógeno,

ácido carboxílico,

grupos halógeno,

ciano,

hidroxi,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

ácido carboxílico,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con un grupo de ácido carboxílico,

dihidroxiborilo,

ácido sulfónico,

ácido carboxílico opcionalmente esterificado con un ácido urónico,

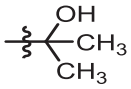
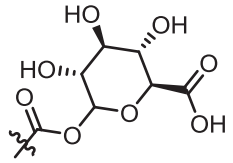
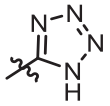
grupos tetrazolilo,

grupos aminosulfonilo, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

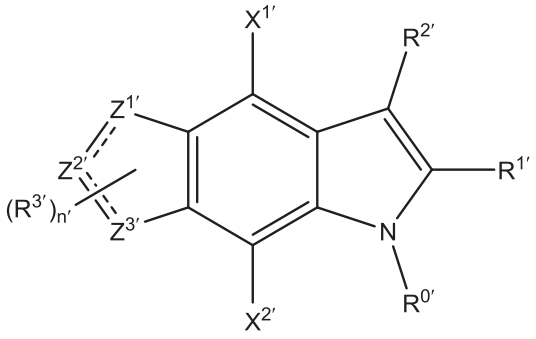
grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos

con la condición de que, en la Fórmula **I-E**, al menos uno de $\mathbf{Y^{17}}$, $\mathbf{Y^{18}}$, $\mathbf{Y^{19}}$, $\mathbf{Y^{20}}$, e $\mathbf{Y^{21}}$ es hidrógeno.

En algunas modalidades, en un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **I-G**, e **I-H**, uno o más de $\mathbf{Y^{17}}$, $\mathbf{Y^{18}}$, $\mathbf{Y^{19}}$, $\mathbf{Y^{20}}$, e $\mathbf{Y^{21}}$ se seleccionan de metilo, metoxi, ciano, flúor, hidroxi, $-CF_3$, $-B(OH)_2$, $-SO_2NHMe$, $-SO_2Me$, $-SO_2H$, $-CH_2CO_2H$,  ,  ,  , y  .

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



(**I´**),

en donde:

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

(a) grupos $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^{A'}}$; y

(b) anillos aromáticos de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^{A'}}$,

en donde cada $\mathbf{R^{A'}}$ se selecciona, 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 seleccionan 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, y

en donde un grupo $\mathbf{R^{A'}}$ está opcionalmente enlazado a un grupo $\mathbf{R^{B'}}$ en un grupo $\mathbf{R^{2'}}$;

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

(a) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(c) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos o tioalquilo cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

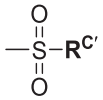
ciano,

sulfona,

sulfonamida,

hidroxi, y

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

(d) grupos  , en donde $\mathbf{R^{C'}}$ se selecciona de:

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y

cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

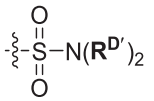
(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(e) grupos  , en donde cada $\mathbf{R^{D'}}$ se selecciona, independientemente, de

(aa) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

o dos grupos $\mathbf{R^{D'}}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar

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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

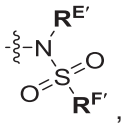
hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

(f) grupos  , en donde $\mathbf{R^{E'}}$ se selecciona de:

(aa) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, que están

opcionalmente sustituidos con 1-4 halógenos;

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

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

y $\mathbf{R}^{F'}$ se selecciona de:

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

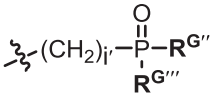
(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(g) grupos  , en donde i´ es un número entero que varía de 0 a 3 y cada uno de $\mathbf{R}^{G''}$ y $\mathbf{R}^{G'''}$ se selecciona, independientemente, de

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(gg) grupos amino

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R}^{\mathbf{G}''}$ y $\mathbf{R}^{\mathbf{G}'''}$, junto con el átomo de fósforo al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos; y

(h) $-\xi-Si(\mathbf{R}^{\mathbf{H}'})_3$ en donde cada uno de $\mathbf{R}^{\mathbf{H}'}$ se selecciona, independientemente, de

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(bb) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(iii) $\mathbf{R}^{2'}$ se selecciona de anillos aromáticos de 5 y 6 miembros que comprenden 0-4 heteroátomos seleccionados de O, N, y S, en donde el anillo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $\mathbf{R}^{B'}$ y el anillo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos $\mathbf{R}^{B'}$, en donde los grupos $\mathbf{R}^{B'}$ se seleccionan, independientemente, de

(a) amidas opcionalmente sustituidas,

(b) imidazolidina-2,4-diona,

(c) heterociclilos opcionalmente sustituidos,

(d) ácido fosforoso opcionalmente esterificado con un grupo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

(e) óxidos de dialquil($C_1$-$C_6$)fosfina,

(f) ácidos alquil($C_1$-$C_6$)fosfínicos opcionalmente esterificados con un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

(g) halógenos,

(h) ciano,

(i) hidroxi,

(j) ácido carboxílico opcionalmente esterificado con un ácido urónico o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

(k) oxo,

(l) grupos -B($O\mathbf{R}^{I'}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R}^{I}$ se selecciona, independientemente, de

hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales ramificados y cíclicos, o dos grupos O$\mathbf{R}^{I'}$, junto con el átomo de boro al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(m) anillos aromáticos de 5 y 6 miembros que comprenden 0-4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N, y S, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

hidroxi,

ácidos carboxílicos,

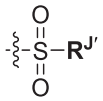
pirrolidin-2-ona,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(n) ácido sulfónico,

(o) grupos  , en donde $\mathbf{R}^{J'}$ se selecciona de:

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

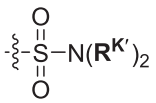
ciano,

hidroxi, y

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

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

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

(p) grupos  , en donde cada $\mathbf{R}^{K'}$ se selecciona, independientemente, de:

(aa) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

o dos grupos $\mathbf{R}^{K'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

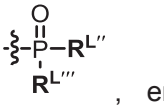
hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos

(q) grupos  , en donde cada uno de $\mathbf{R}^{L''}$ y $\mathbf{R}^{L'''}$ se selecciona, independientemente, de

(aa) hidroxi,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(cc) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(gg) grupos amino

(ee) grupos aminoalquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos,

o $\mathbf{R}^{L''}$ y $\mathbf{R}^{L'''}$, junto con el átomo de fósforo al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(r) grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi,

ácido carboxílico, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(s) grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

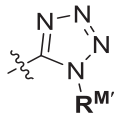
halógenos,

hidroxi,

ácido carboxílico,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(t) grupos  , en donde $\mathbf{R^{M'}}$ se selecciona de:

(aa) hidrógeno,

(bb) ácido carboxílico,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(dd) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

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

(u) O-$\mathbf{R^{N'}}$, en donde $\mathbf{R^{N'}}$ se selecciona de

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y

cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

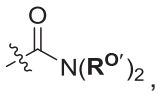
(bb) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

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

(v)  , en donde cada $\mathbf{R^{O'}}$ se selecciona, independientemente, de hidrógeno y un grupo alquilo $C_1$-$C_8$ lineal, ramificado y cíclico, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

alquilsulfonilo,

alquilamida,

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

o dos grupos $\mathbf{R^{O'}}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar 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 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

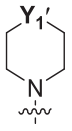
grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$

lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

(w)  , en donde $\mathbf{Y_1}'$ se selecciona de oxígeno, N-$\mathbf{R^{P'}}$, y  , en donde $\mathbf{R^{P'}}$ se selecciona de un grupo alquilo $C_1$-$C_8$ lineal, ramificado y cíclico, en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

en donde 2 hidrógenos adyacentes en el anillo aromático de 5 o 6 miembros puede reemplazarse por uniones a un segundo anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 0-4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N, y S para formar un grupo $\mathbf{R^{2'}}$ bicíclico que está opcionalmente sustituido con 1-6 grupos $\mathbf{R^{B'}}$;

(iv) $\mathbf{X^{1'}}$ y $\mathbf{X^{2'}}$ se seleccionan, 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 seleccionan, independientemente, de 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 seleccionados independientemente;

(v) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre que no más de un ≡ sea un enlace doble;

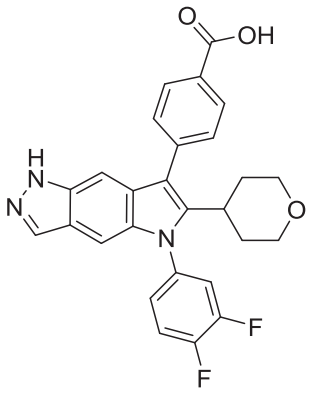
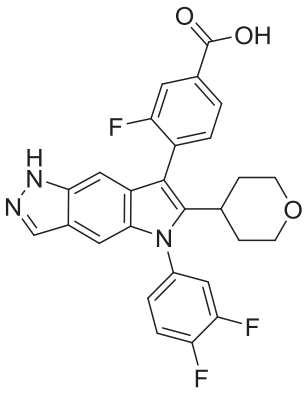
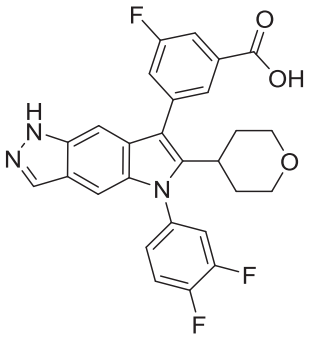
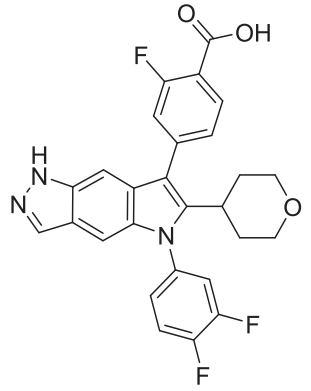
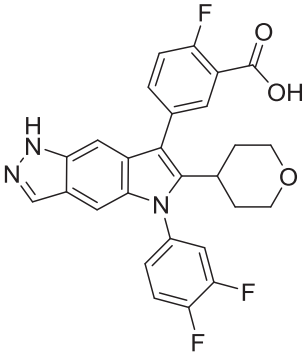
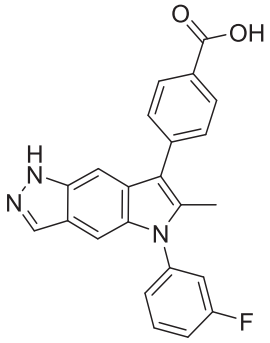
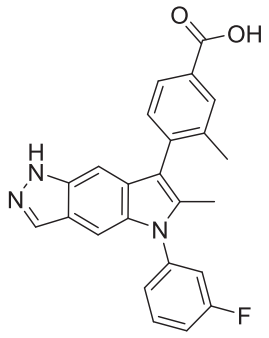
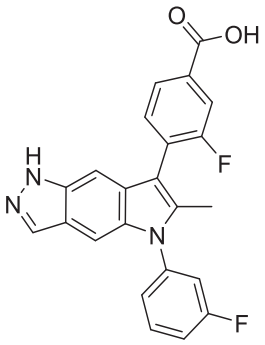
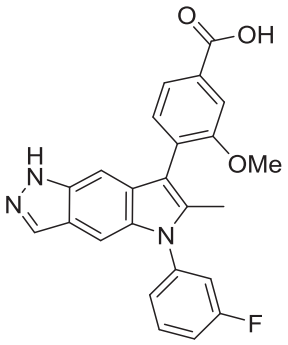
(vi) cada $\mathbf{R^{3'}}$ se selecciona independientemente, de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo y alcoxi lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente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

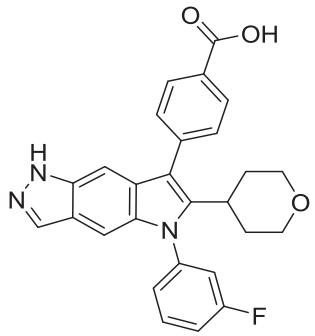
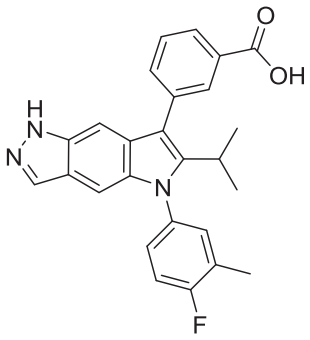
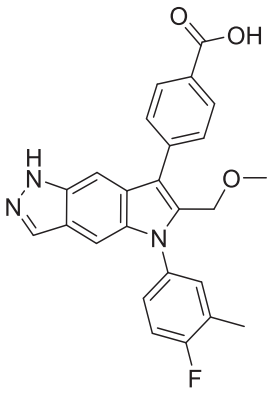
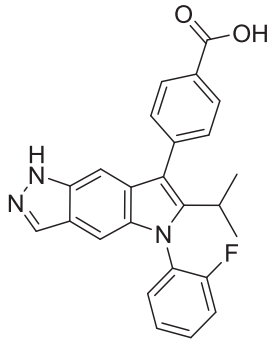
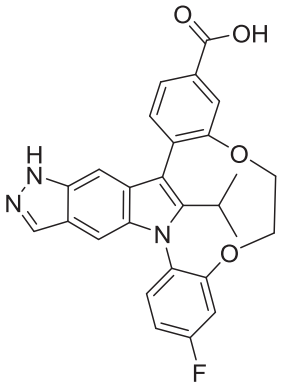
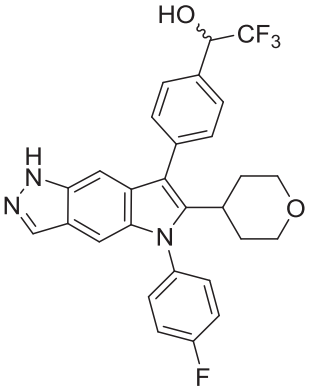
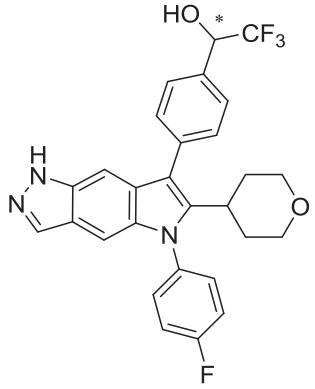
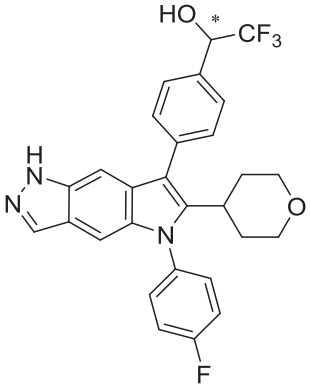
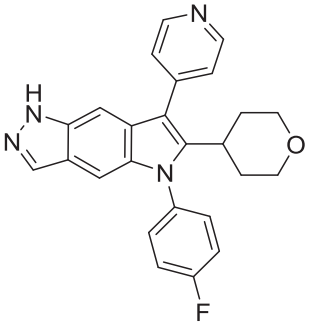
(vii) $\mathbf{n'}$ es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, y 3; y

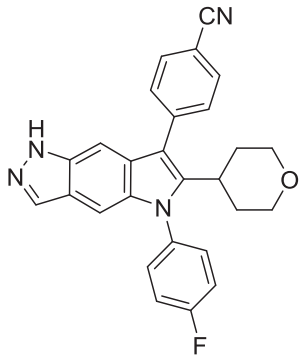
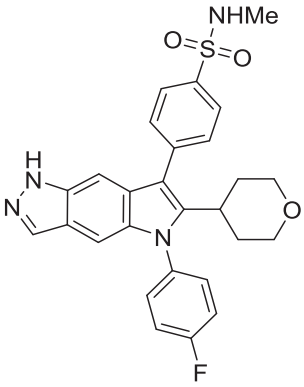
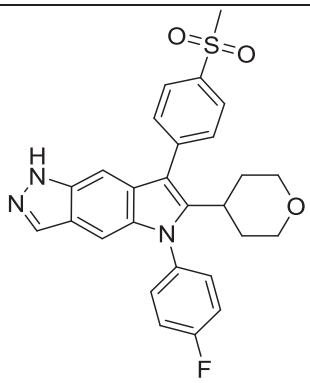
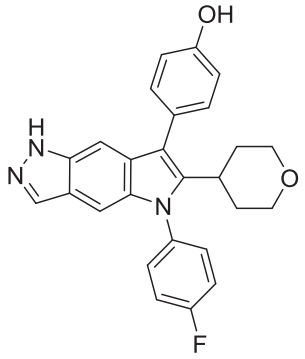
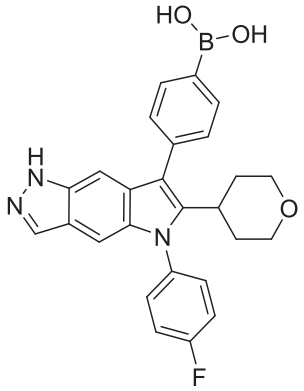
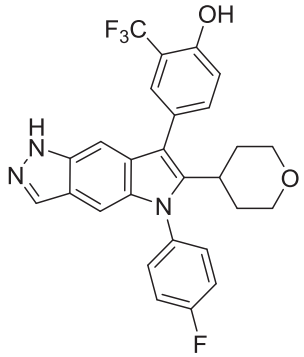
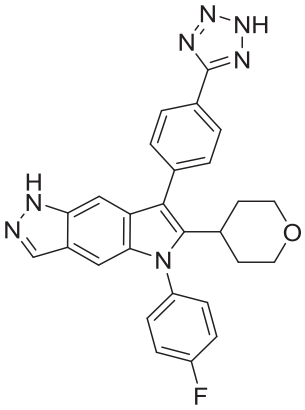
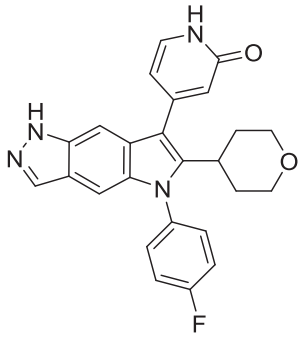
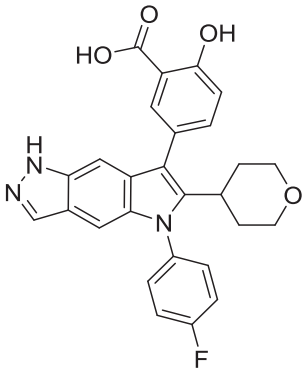
(viii) $\mathbf{Z^{1'}}$, $\mathbf{Z^{2'}}$, y $\mathbf{Z^{3'}}$ se seleccionan, independientemente, de carbono, boro, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde, cuando $\mathbf{Z^{1'}}$, $\mathbf{Z^{2'}}$, y/o $\mathbf{Z^{3'}}$ son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno, y en donde, cuando $\mathbf{Z^{1'}}$, $\mathbf{Z^{2'}}$, o $\mathbf{Z^{3'}}$ es boro, la valencia de boro se completa con un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi.

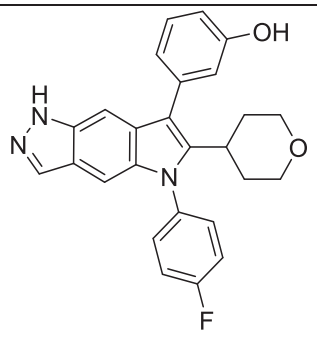
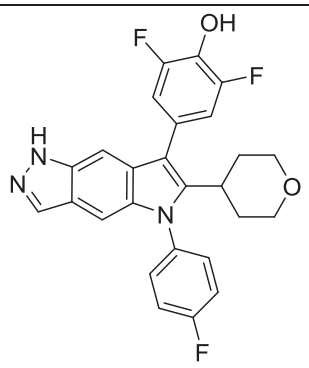
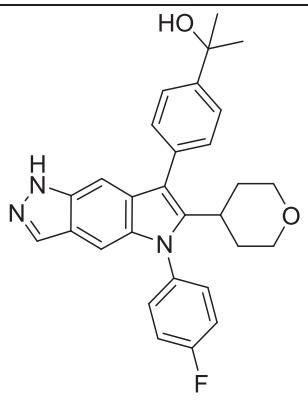
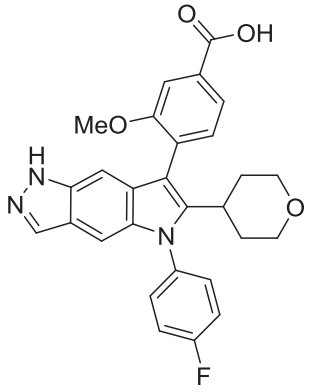
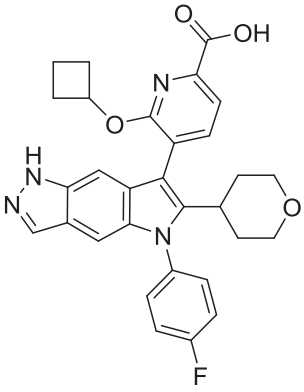
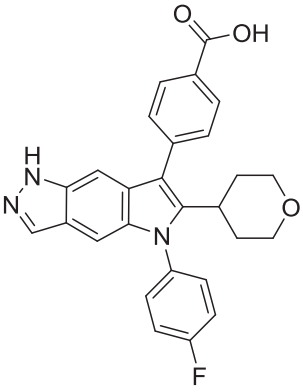
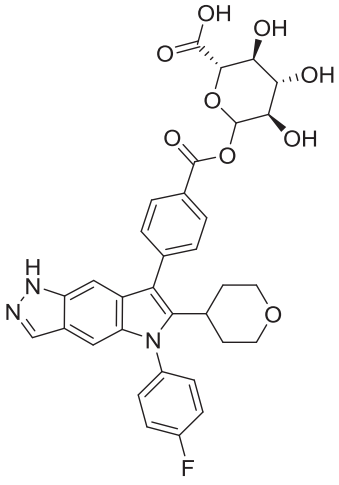
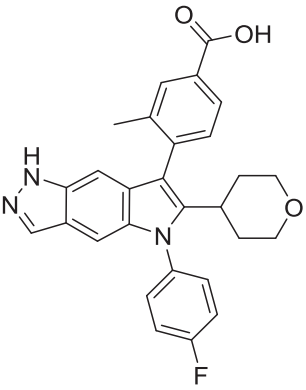
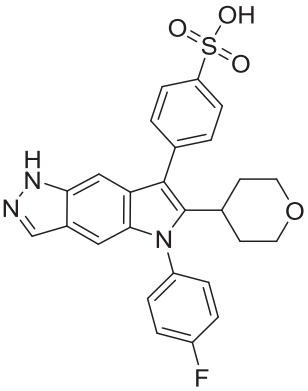
En algunas modalidades, el compuesto de la invención se selecciona de los Compuestos 1-342 ilustrados en la Tabla 1: Una línea ondulada en un compuesto de la Tabla 1 (es decir,  ) ilustra un enlace entre dos átomos e indica una posición de estereoquímica mixta para un conjunto de moléculas, tal como 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 único no asignado en la molécula.

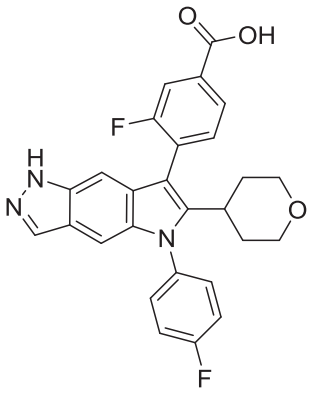
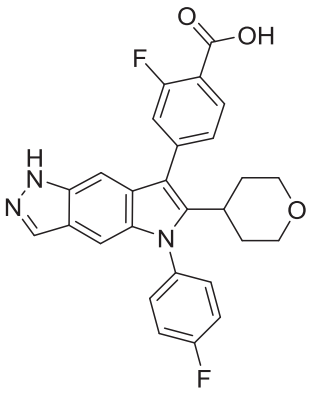
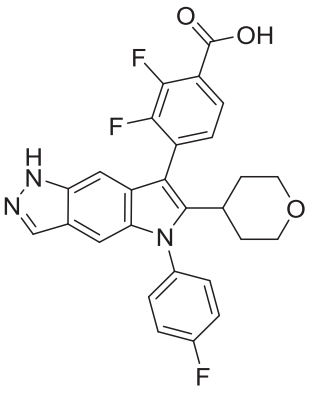
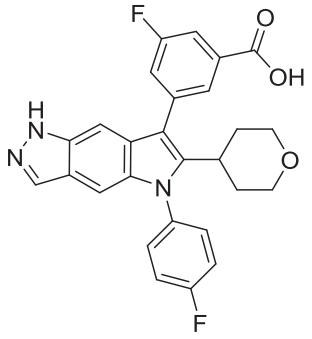
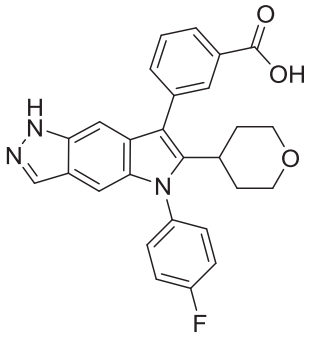
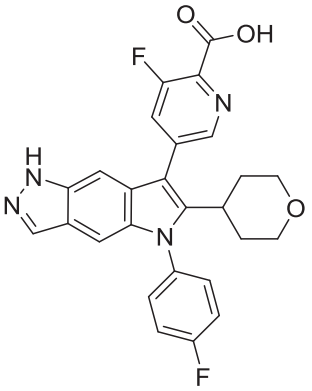
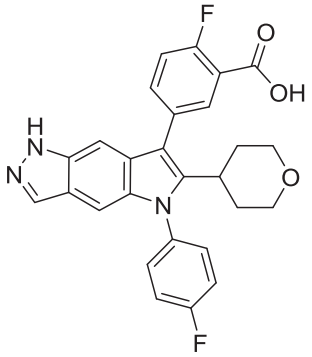
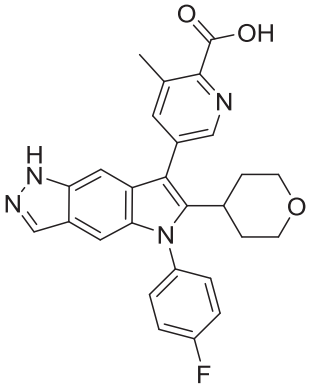
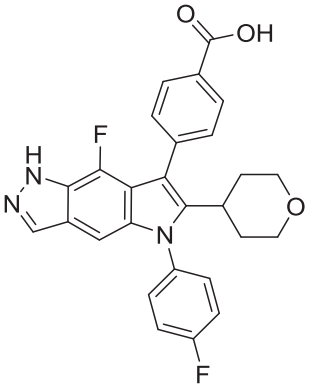
***Tabla 1. Compuestos 1-342***

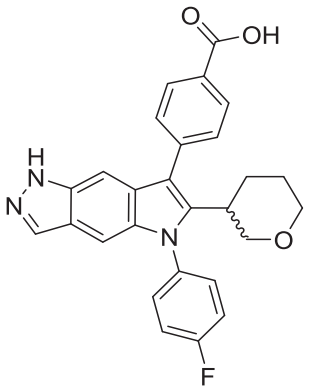
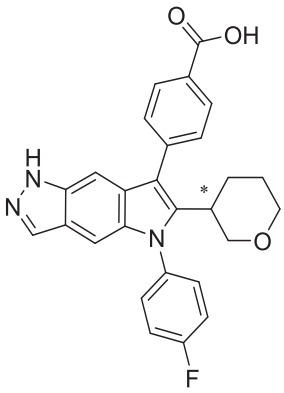
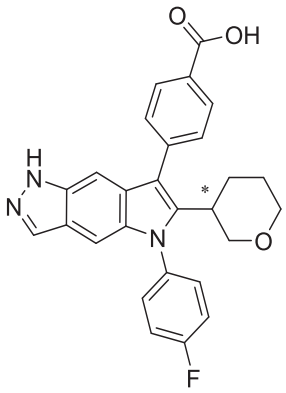
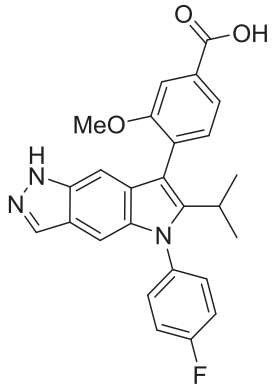
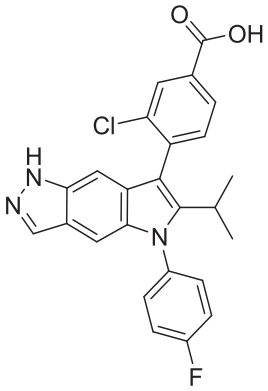
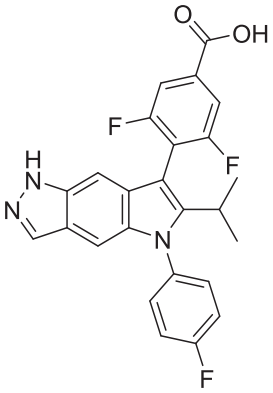
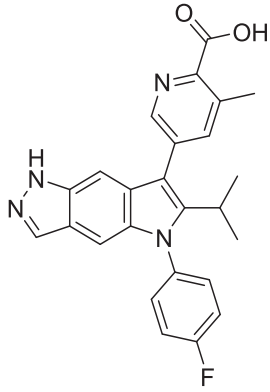
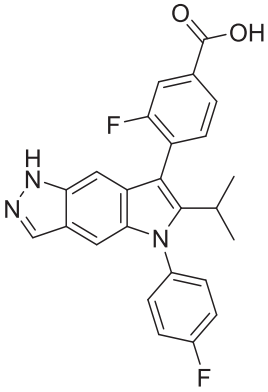
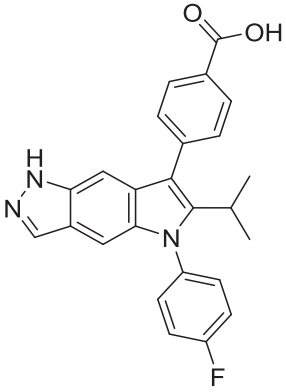
| 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **4** | **5** | **6** |
|  |  |  |
| **7** | **8** | **9** |
|  |  |  |

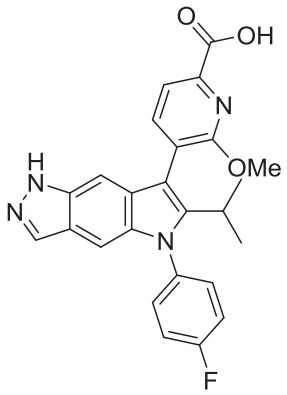
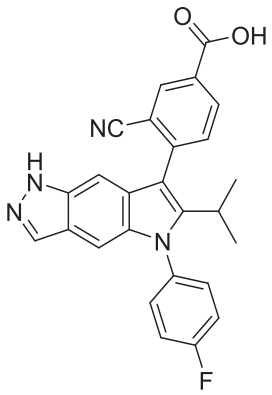
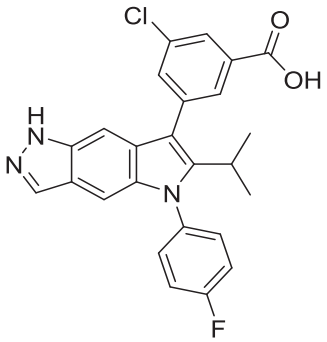
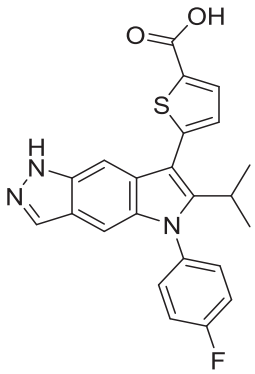
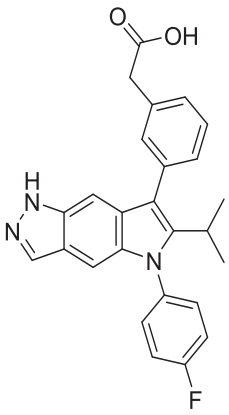
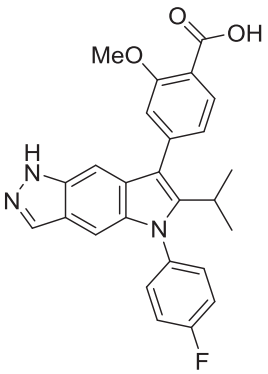
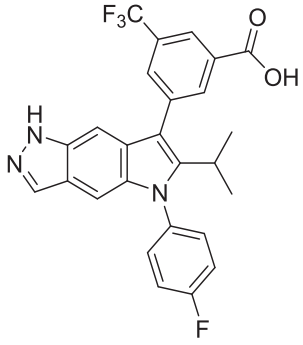
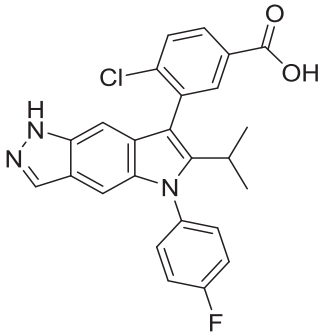
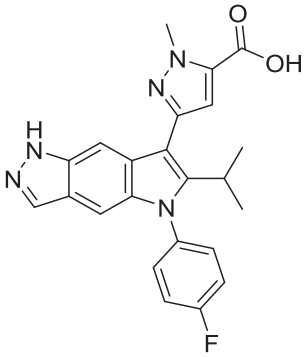
| 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **13** | **14** | **15** |
|  |  |  |
| **16** | **17** | **18** |
|  |  |  |

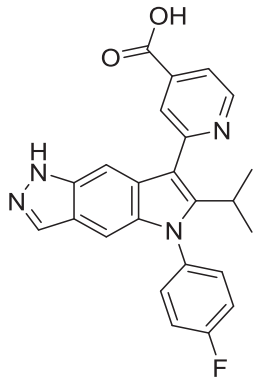
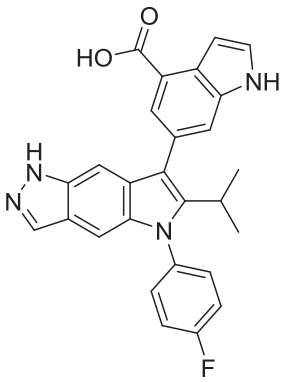
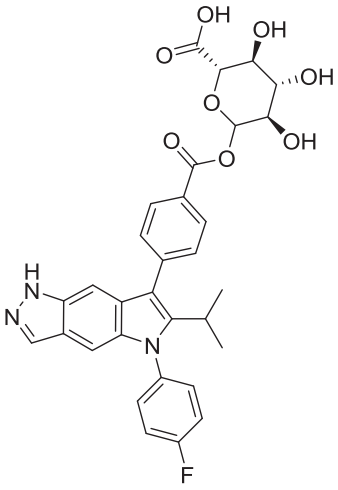
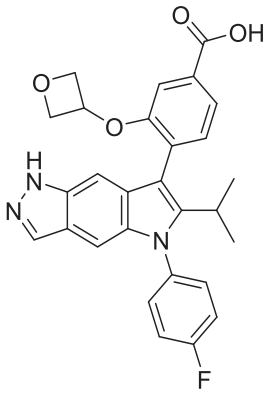
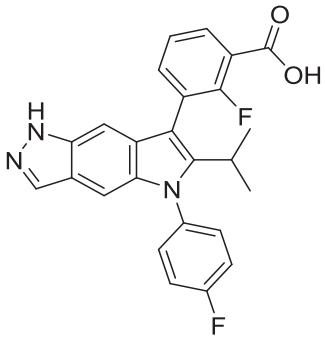
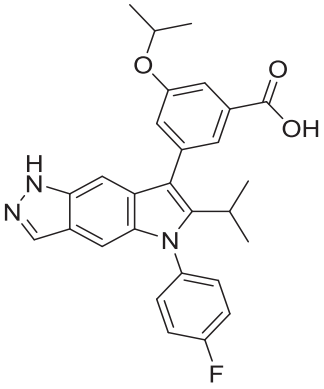
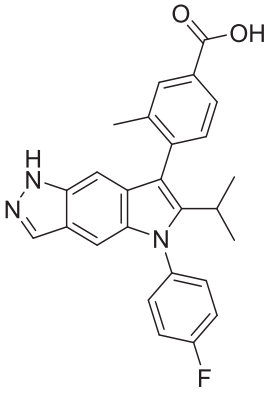
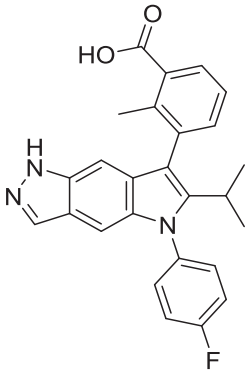
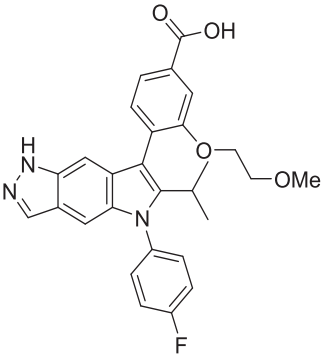
| 19 | 20 | 21 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **22** | **23** | **24** |
|  |  |  |
| **25** | **26** | **27** |
|  |  |  |

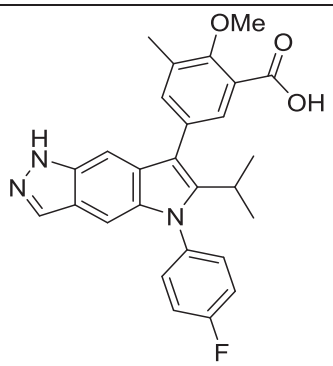
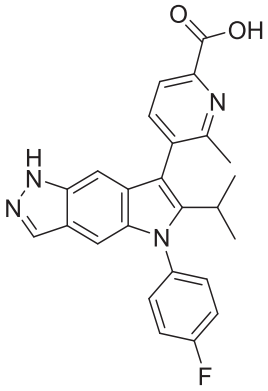
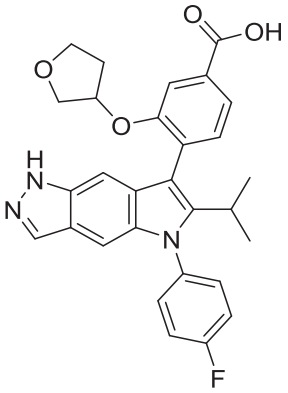
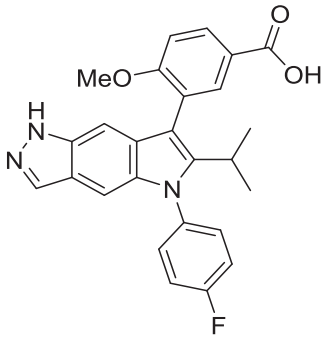
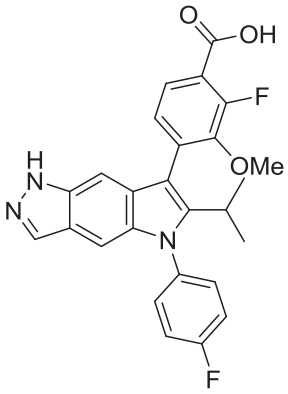
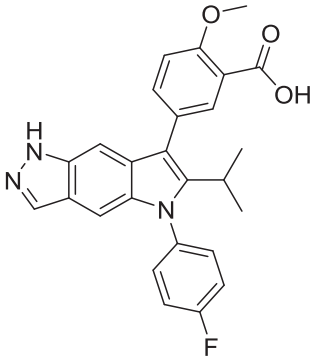
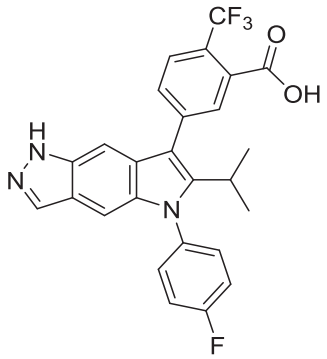
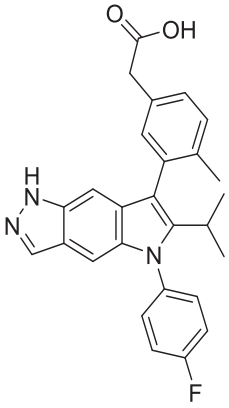
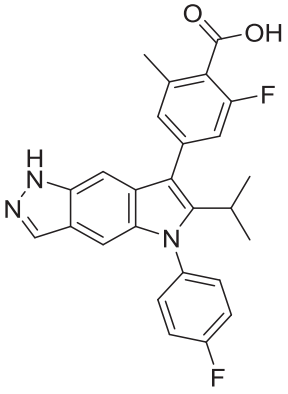
| 28 | 29 | 30 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **31** | **32** | **33** |
|  |  |  |
| **34** | **35** | **36** |
|  |  |  |

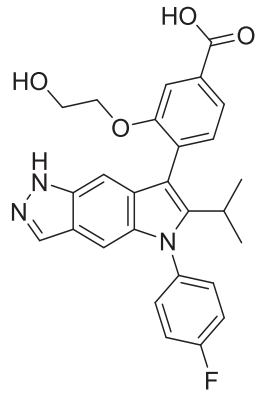
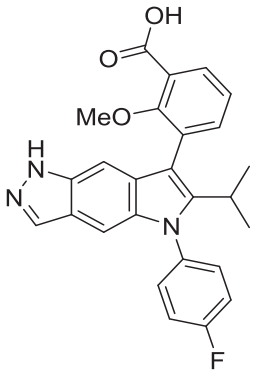
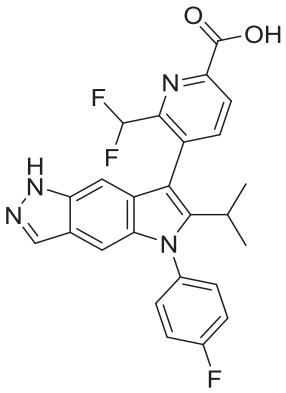
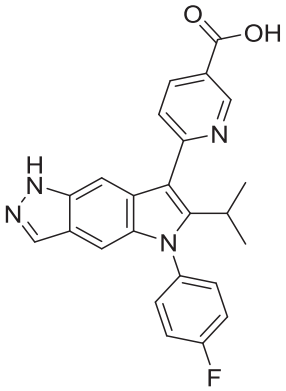
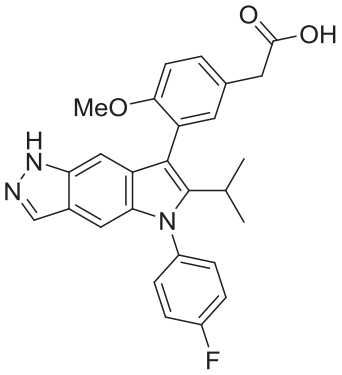
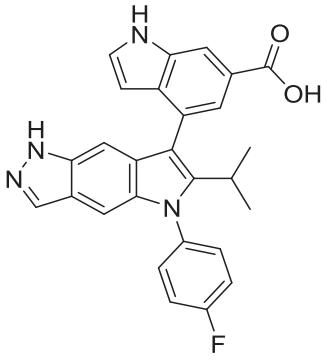
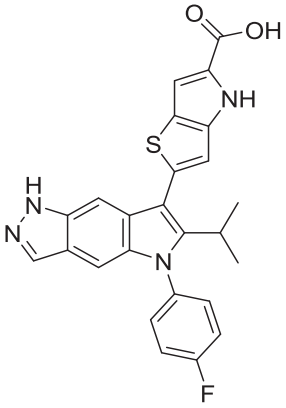
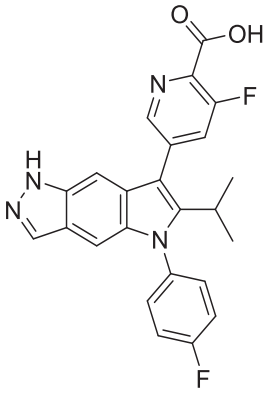
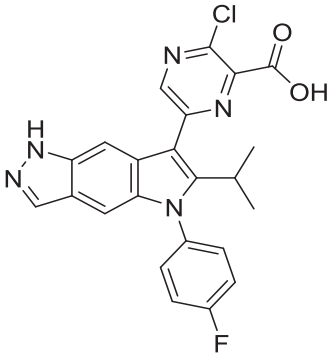
| 37 | 38 | 39 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **40** | **41** | **42** |
|  |  |  |
| **43** | **44** | **45** |
|  |  |  |

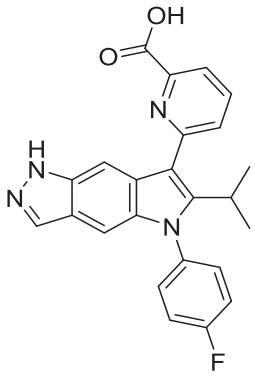
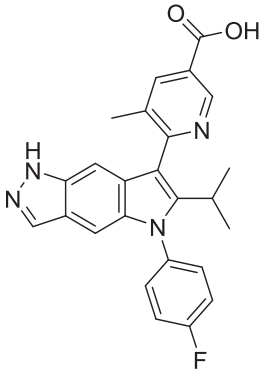
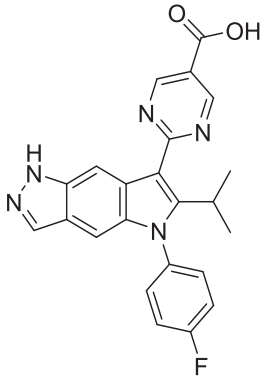
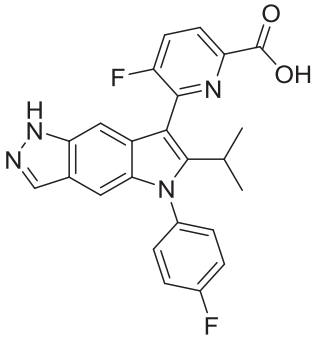
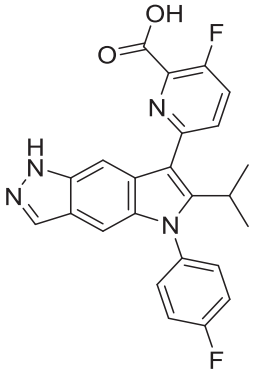
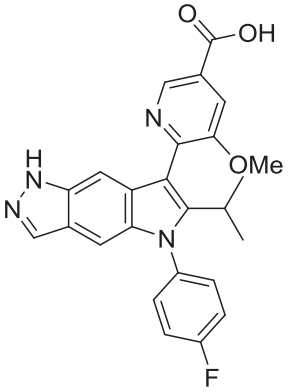
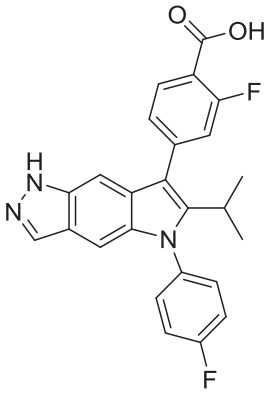
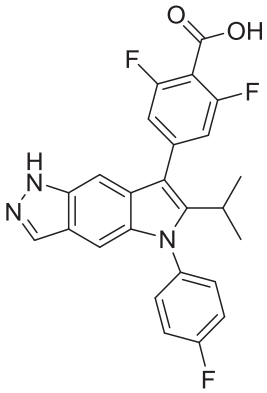
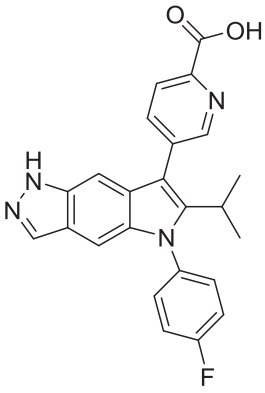
| 46 | 47 | 48 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **49** | **50** | **51** |
|  |  |  |
| **52** | **53** | **54** |
|  |  |  |

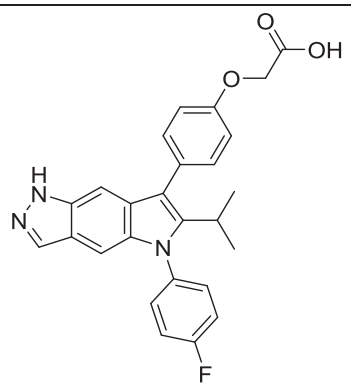
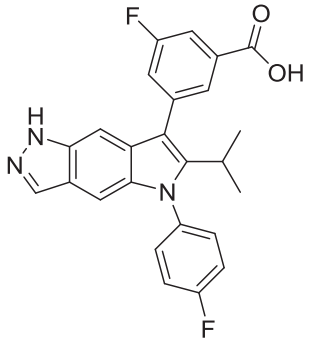
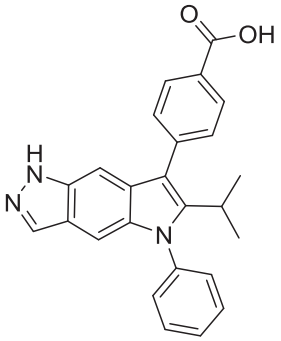
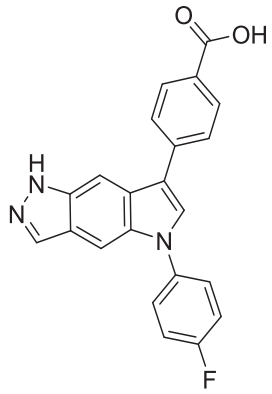
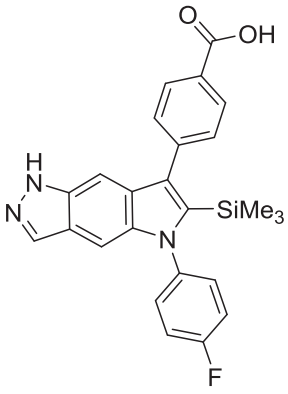
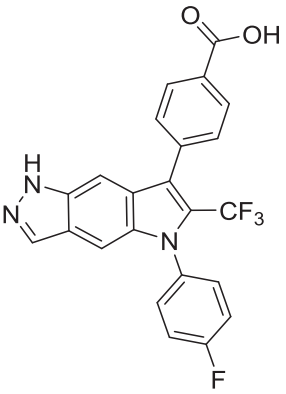
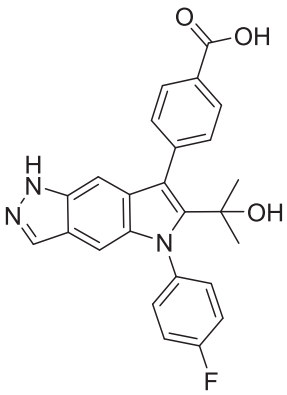
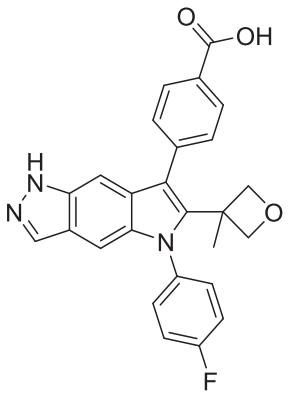
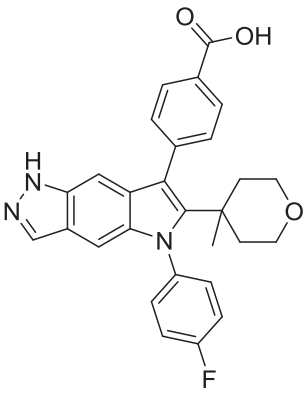
| 55 | 56 | 57 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **58** | **59** | **60** |
|  |  |  |
| **61** | **62** | **63** |
|  |  |  |

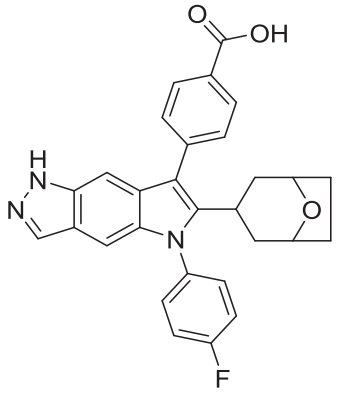
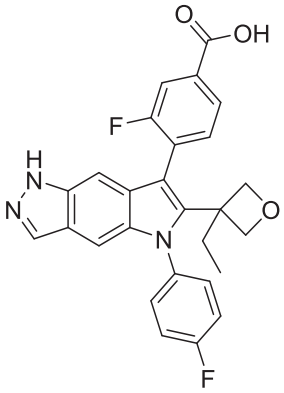
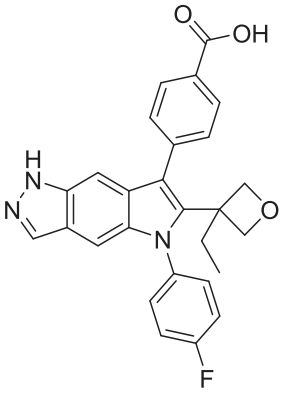
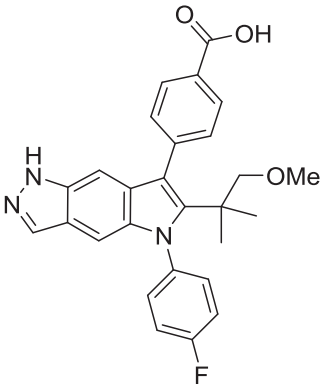
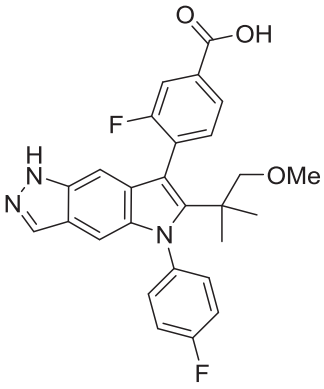
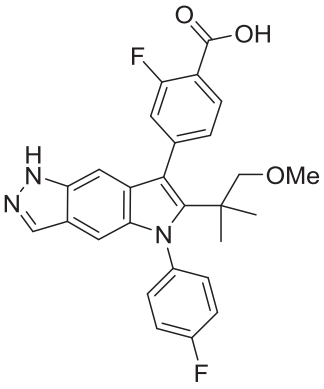
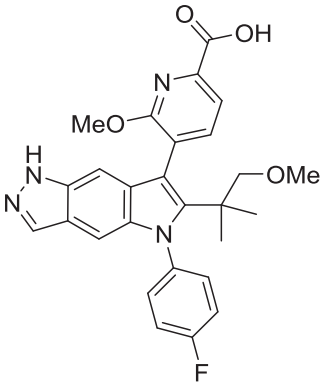
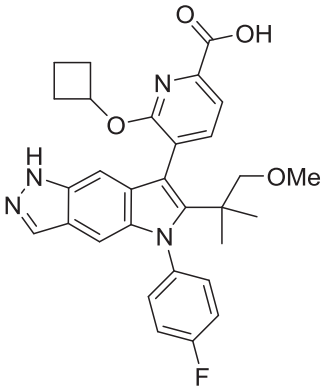
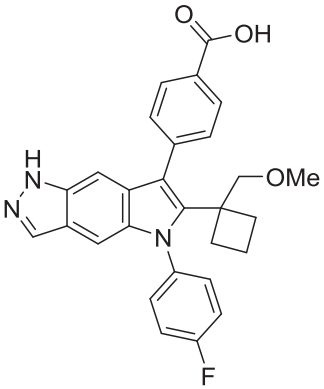
| 64 | 65 | 66 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **67** | **68** | **69** |
|  |  |  |
| **70** | **71** | **72** |
|  |  |  |

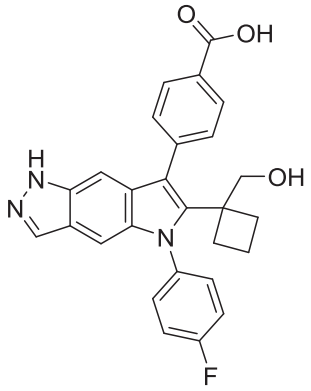
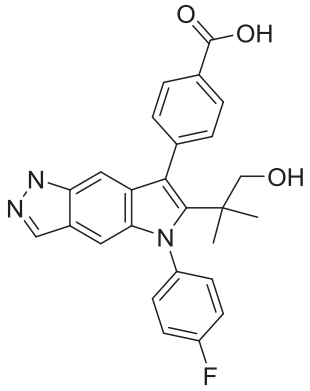
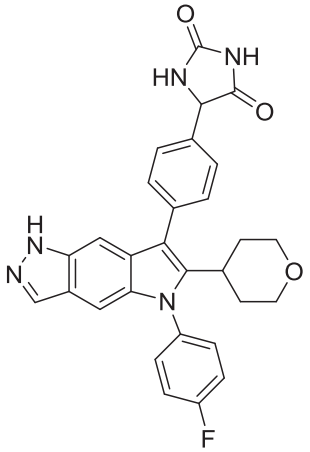
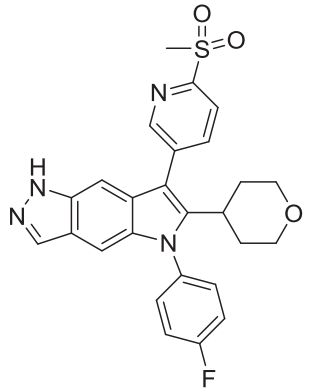
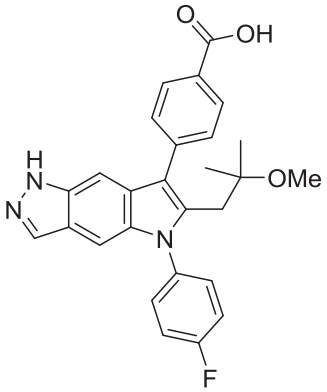
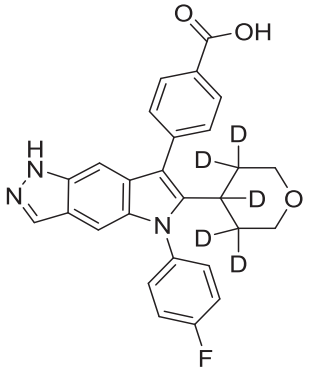
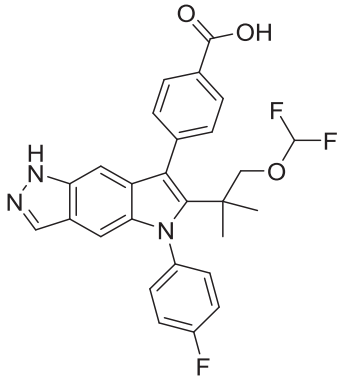
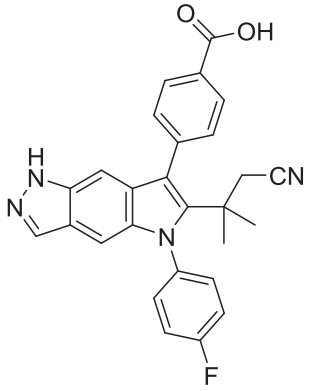
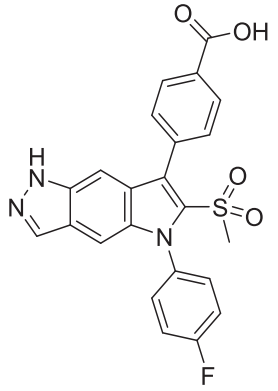
| 73 | 74 | 75 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **76** | **77** | **78** |
|  |  |  |
| **79** | **80** | **81** |
|  |  |  |

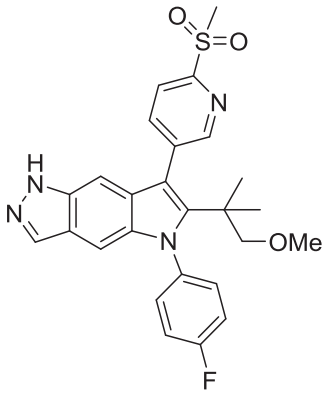
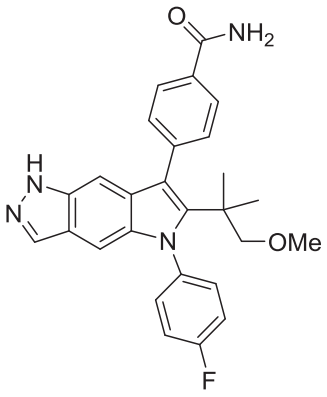
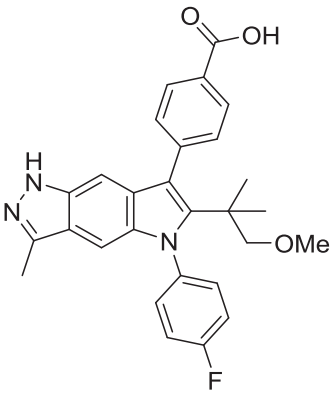
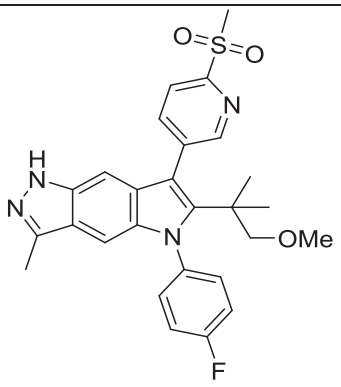
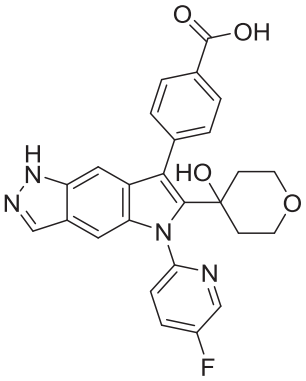
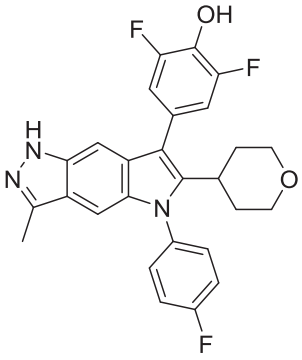
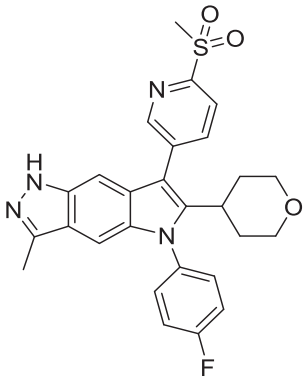
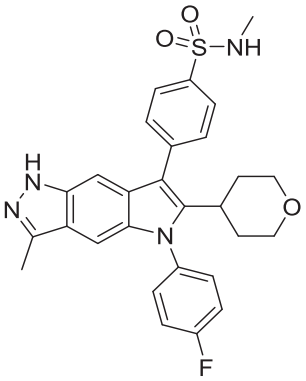
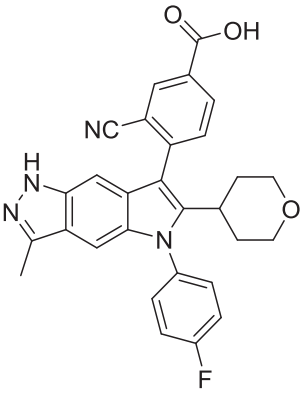
| 82 | 83 | 84 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **85** | **86** | **87** |
|  |  |  |
| **88** | **89** | **90** |
|  |  |  |

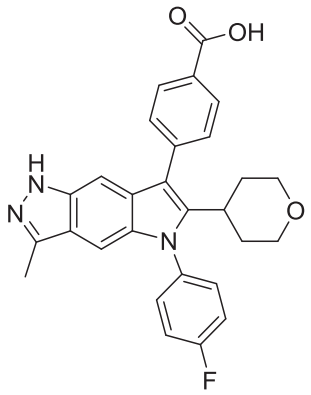
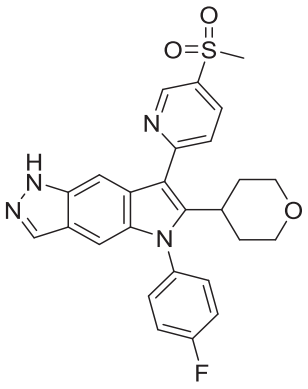
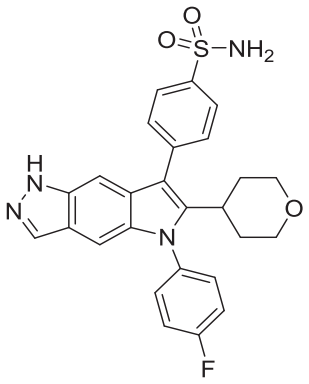
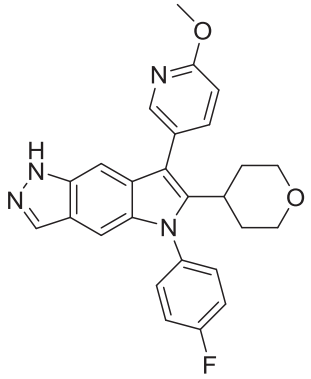
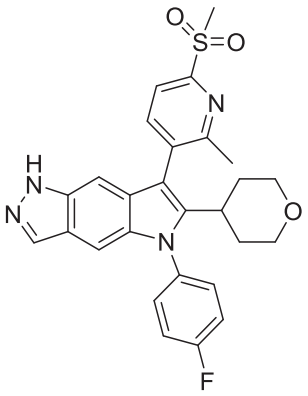
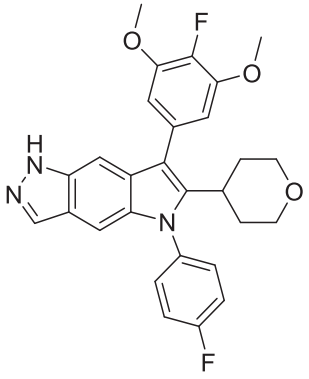
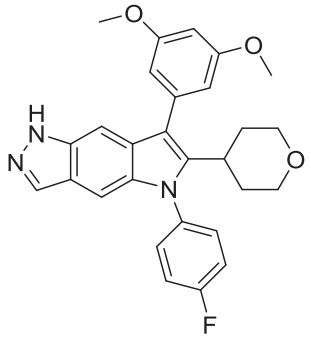
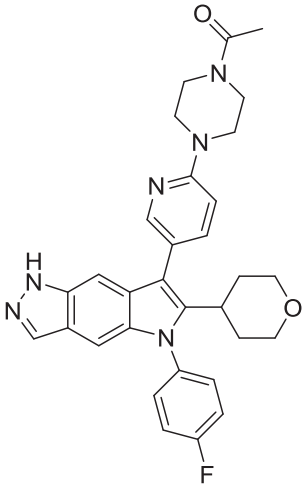
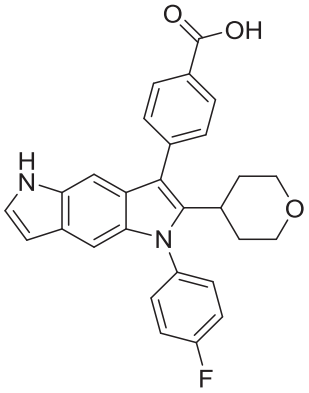
| 91 | 92 | 93 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **94** | **95** | **96** |
|  |  |  |
| **97** | **98** | **99** |
|  |  |  |

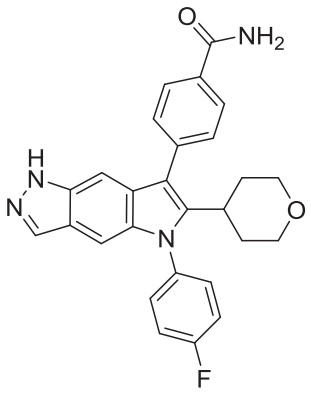
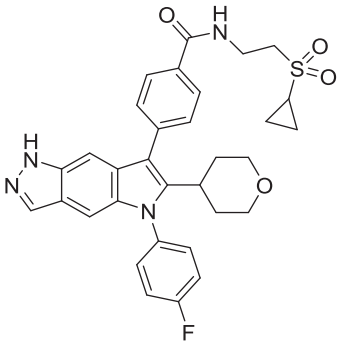
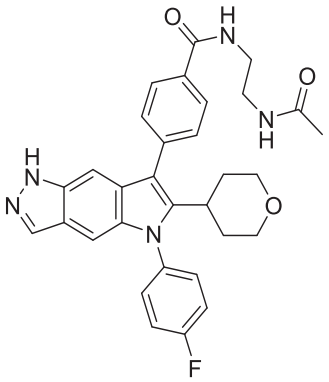
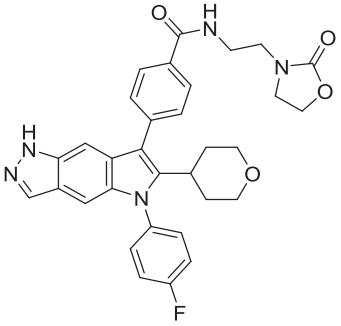
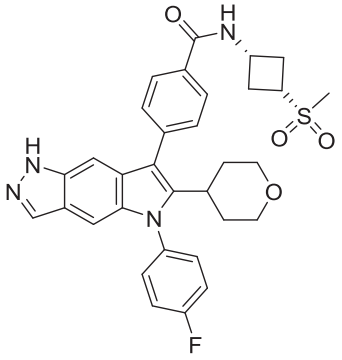
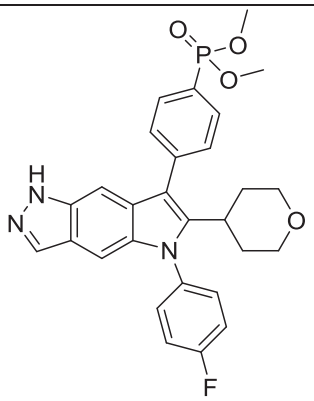
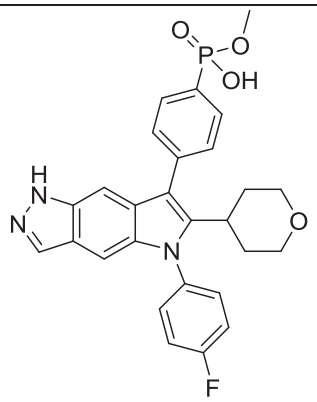
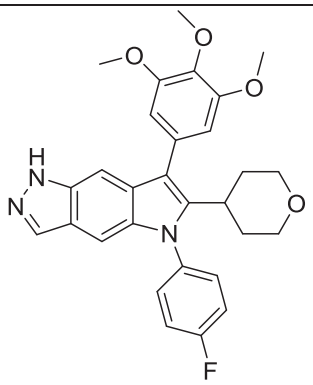
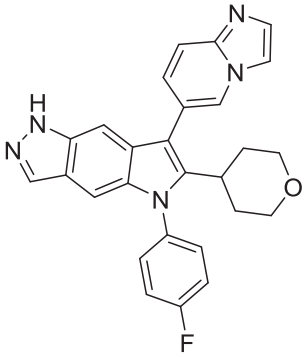
| 100 | 101 | 102 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **103** | **104** | **105** |
|  |  |  |
| **106** | **107** | **108** |
|  |  |  |

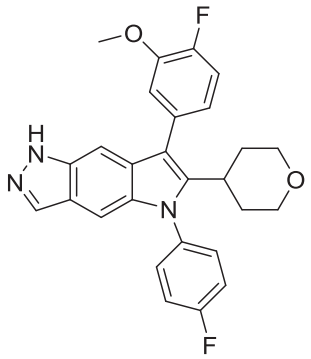
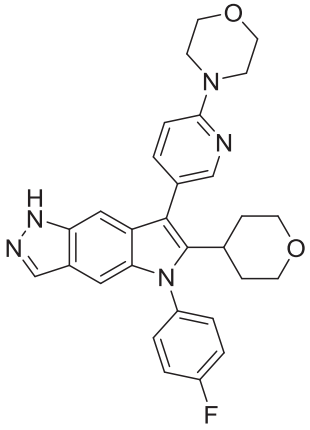
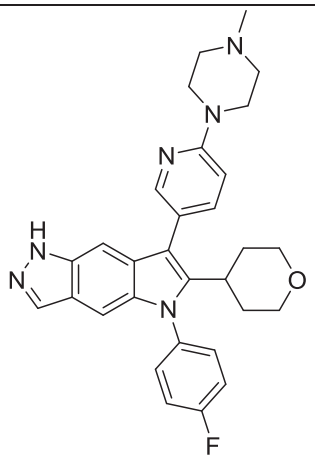
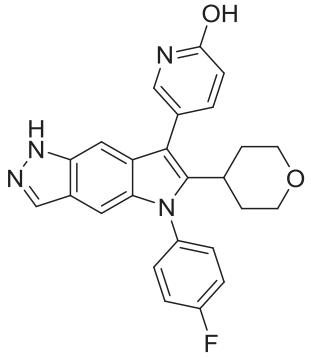
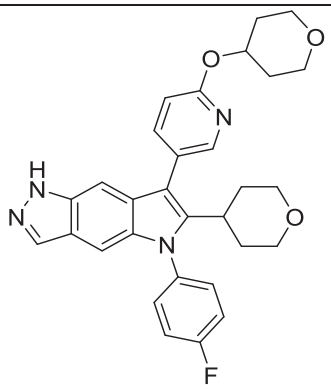
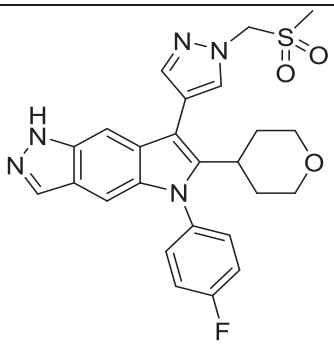
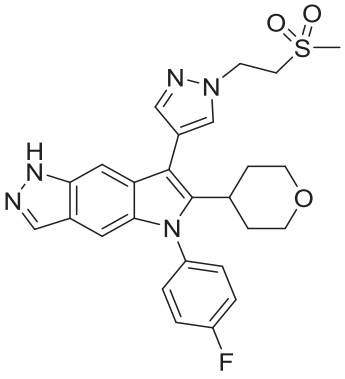
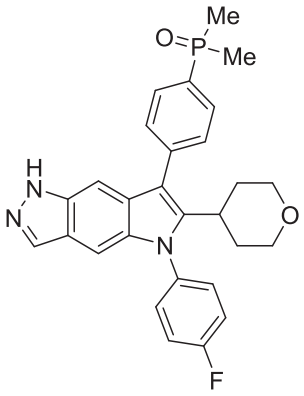
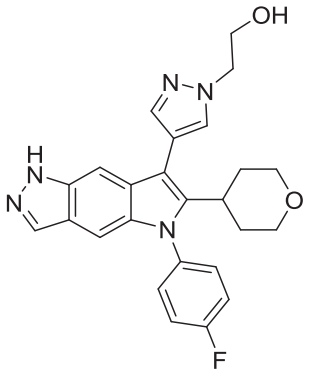
| 109 | 110 | 111 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **112** | **113** | **114** |
|  |  |  |
| **115** | **116** | **117** |
|  |  |  |

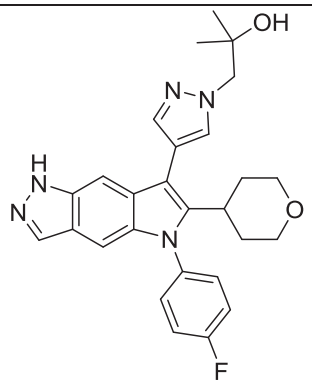
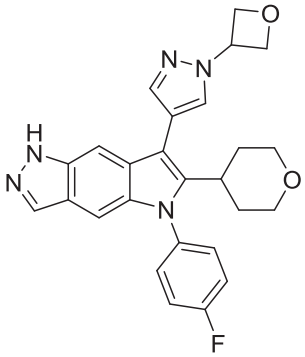
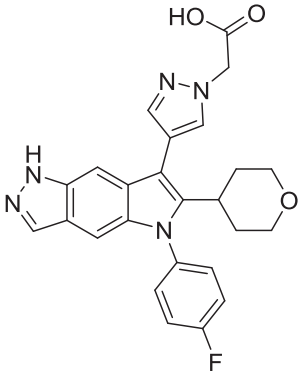
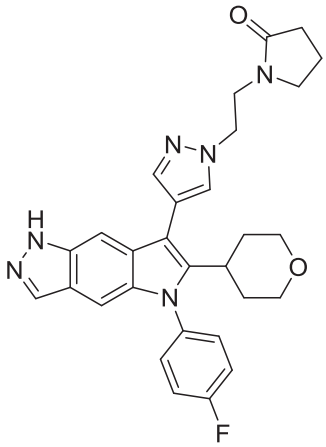
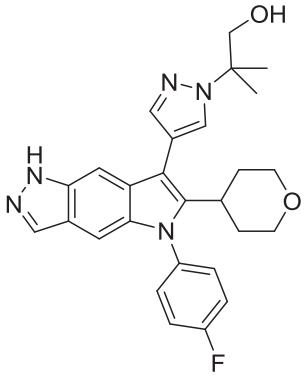
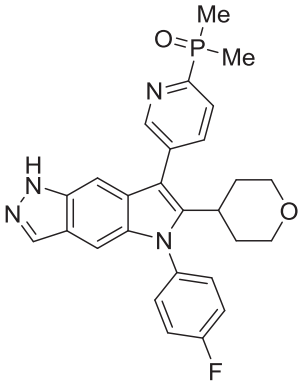
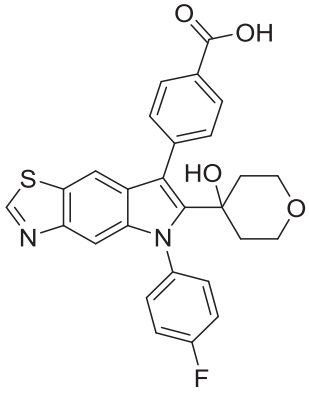
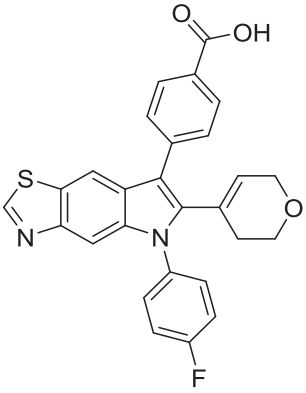
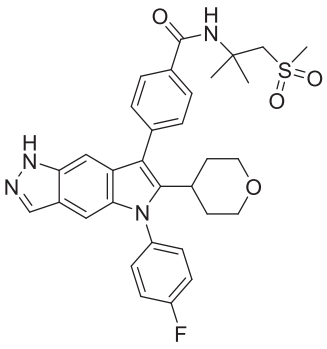
| 118 | 119 | 120 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **121** | **122** | **123** |
|  |  |  |
| **124** | **125** | **126** |
|  |  |  |

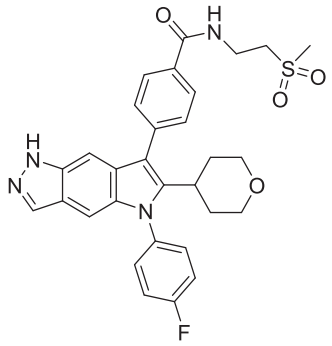
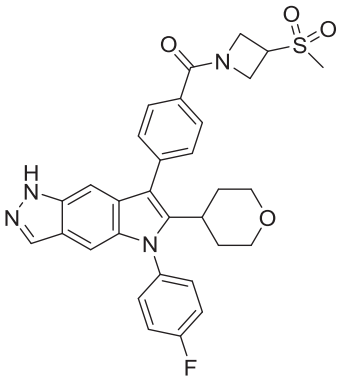
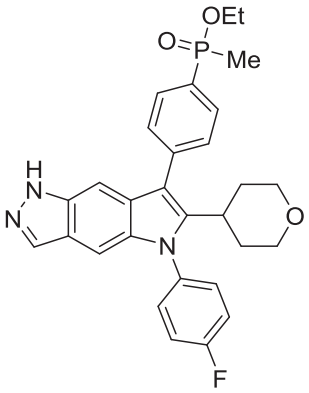
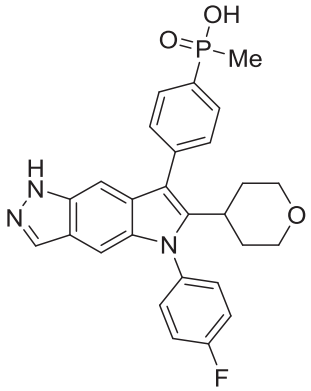
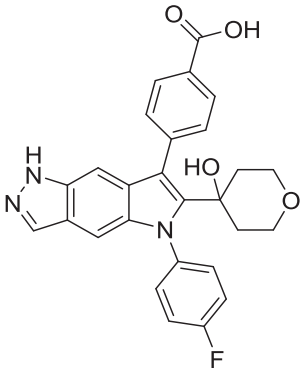
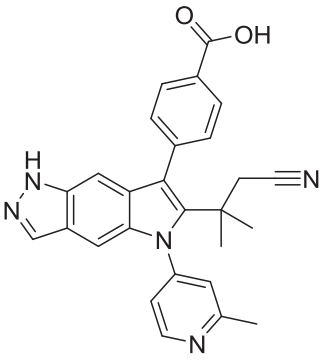
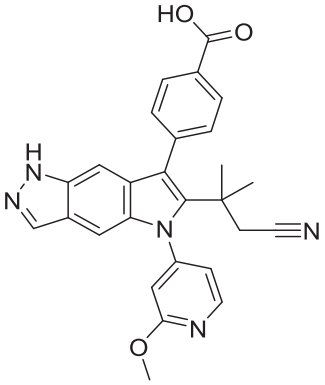
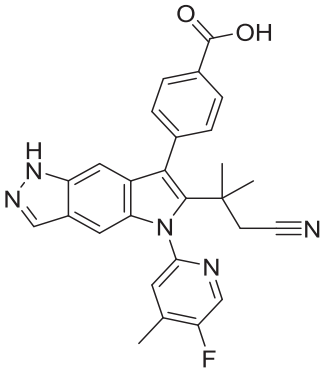
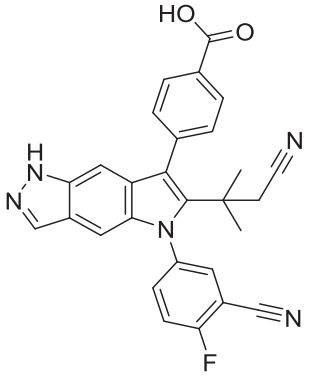
| 127 | 128 | 129 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **130** | **131** | **132** |
|  |  |  |
| **133** | **134** | **135** |
|  |  |  |

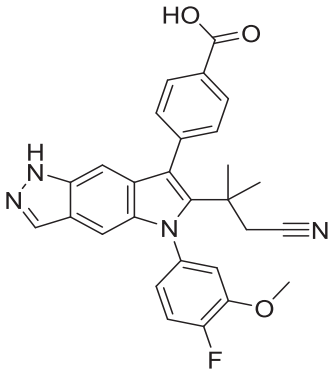
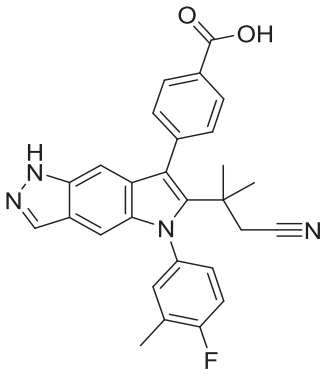
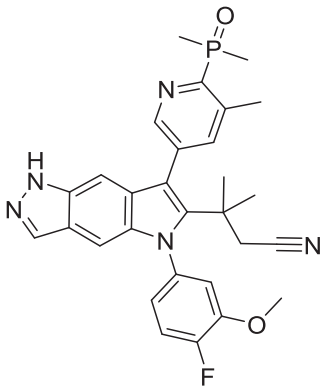
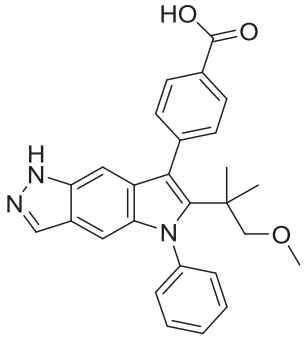
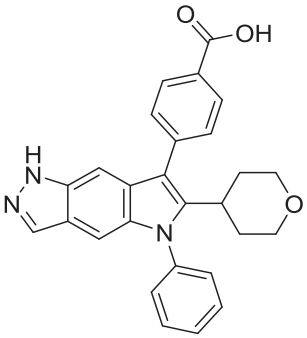
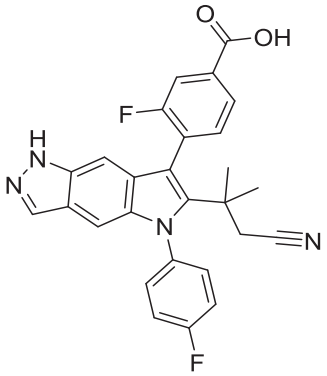
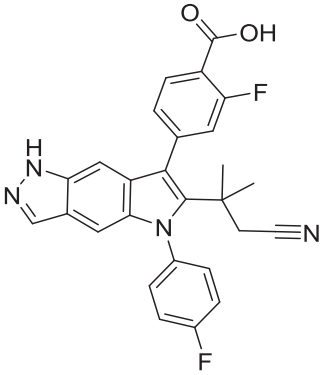
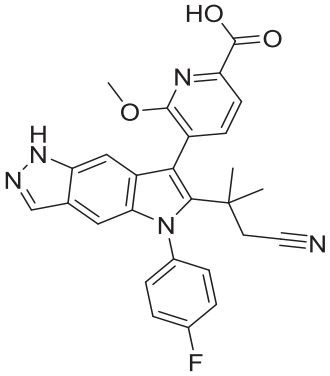
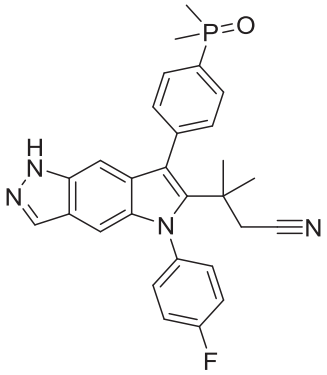
| 136 | 137 | 138 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **139** | **140** | **141** |
|  |  |  |
| **142** | **143** | **144** |
|  |  |  |

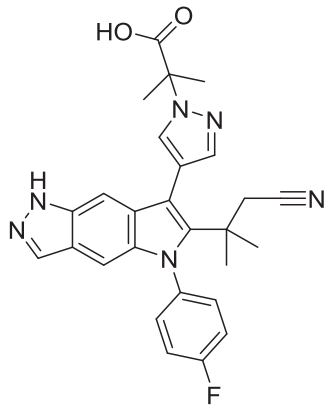
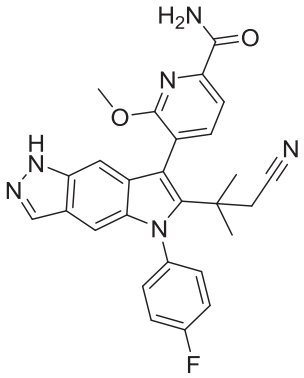
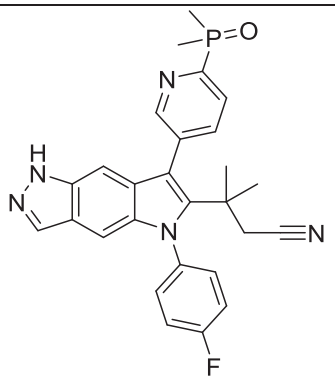
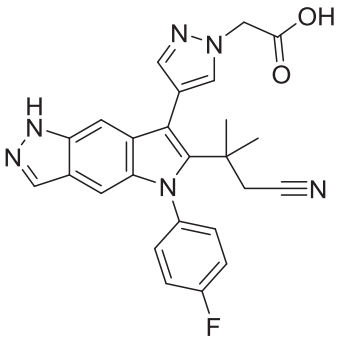
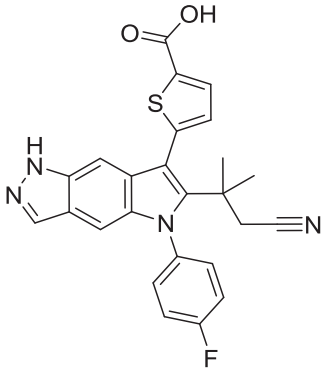
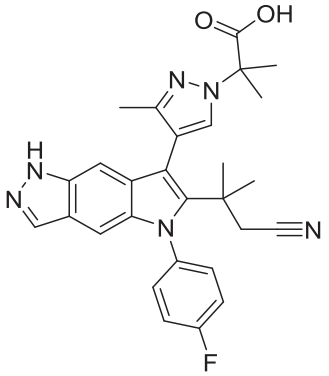
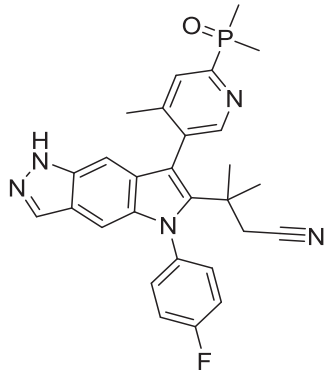
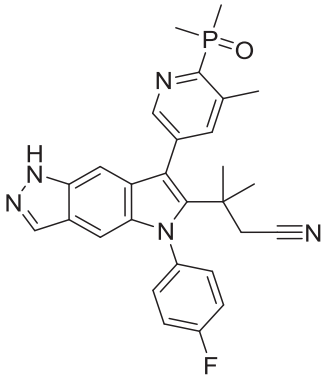
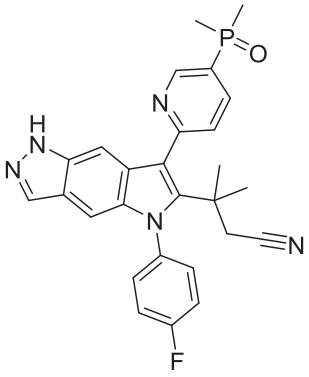
| 145 | 146 | 147 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **148** | **149** | **150** |
|  |  |  |
| **151** | **152** | **153** |
|  |  |  |

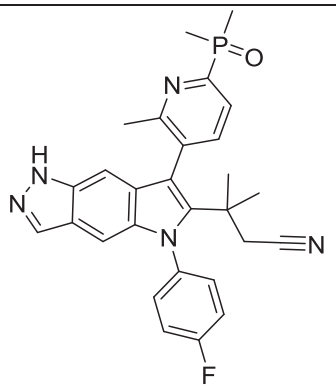
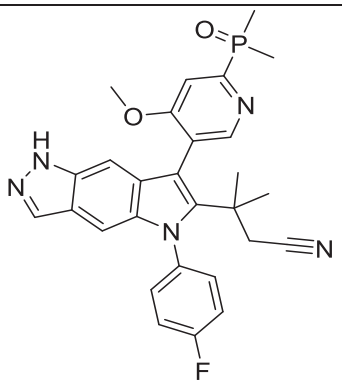
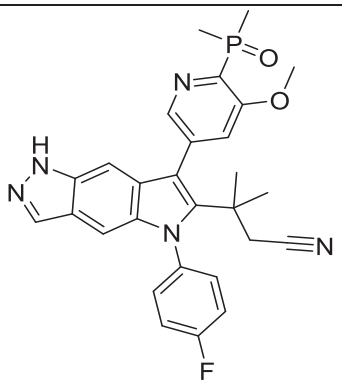
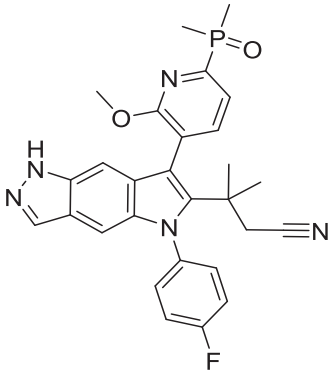
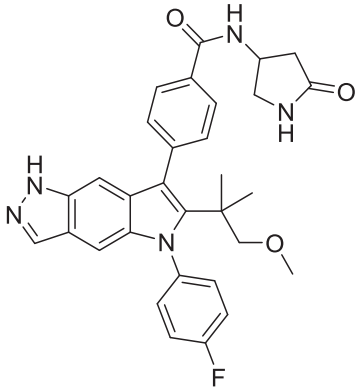
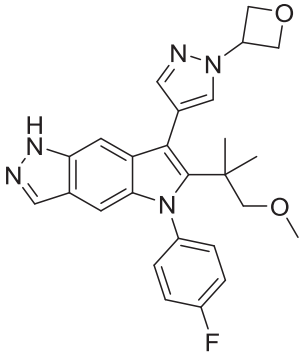
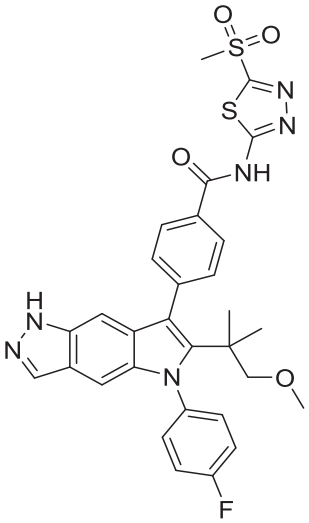
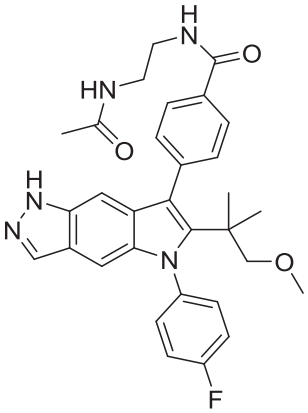
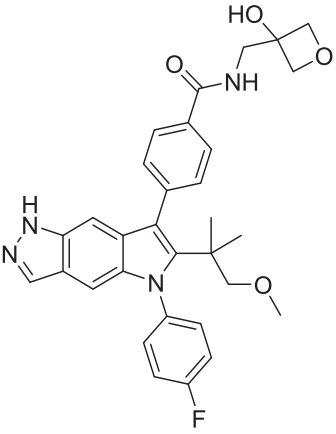
| 154 | 155 | 156 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **157** | **158** | **159** |
|  |  |  |
| **160** | **161** | **162** |
|  |  |  |

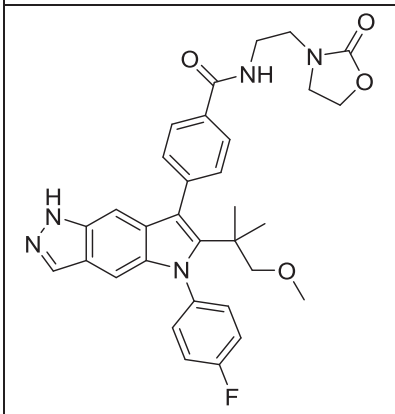
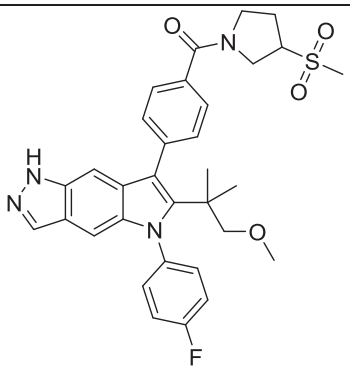
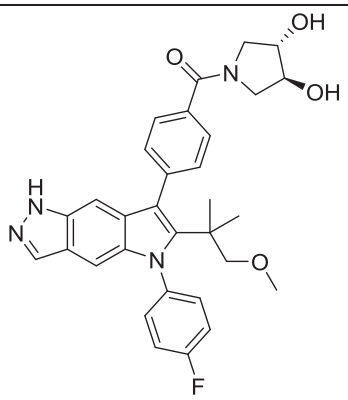
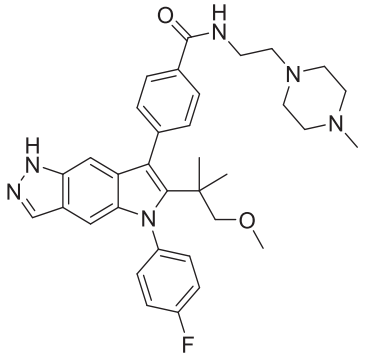
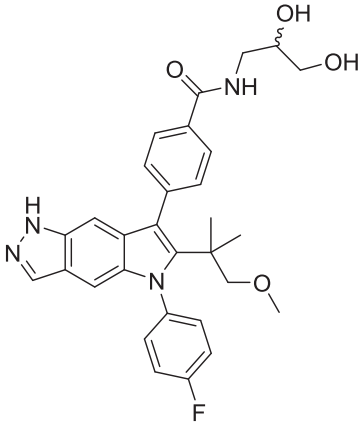
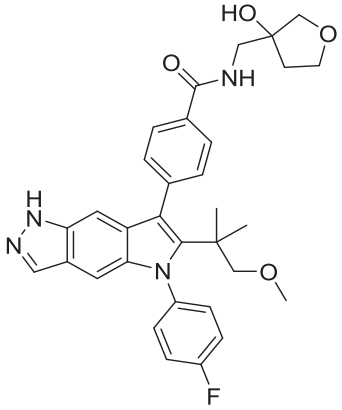
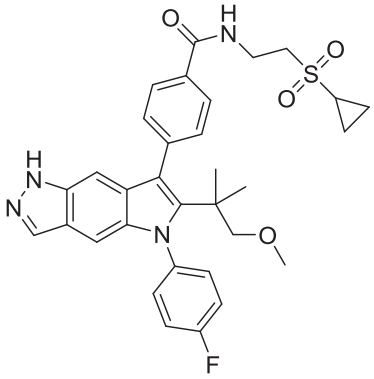
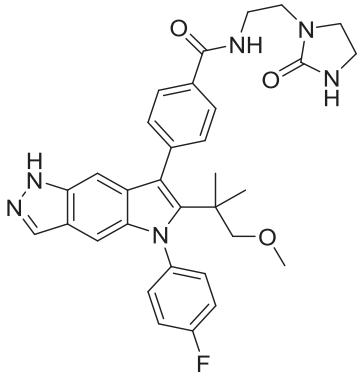
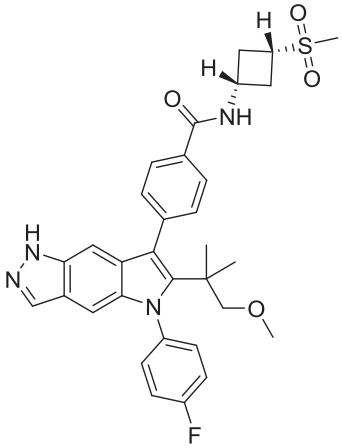
| 163 | 164 | 165 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **166** | **167** | **168** |
|  |  |  |
| **169** | **170** | **171** |
|  |  |  |

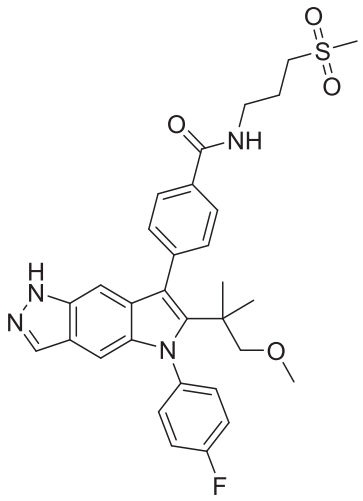
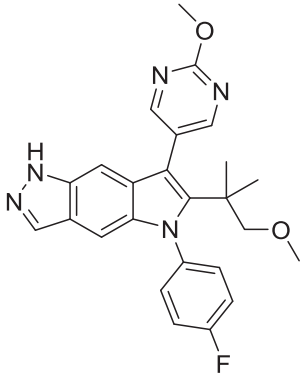
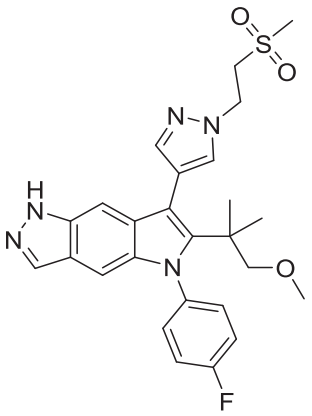
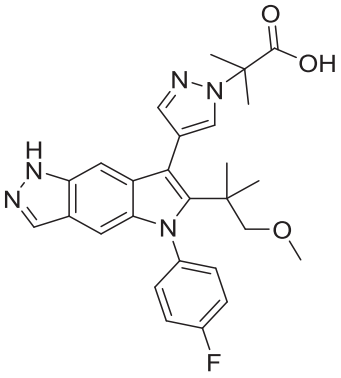
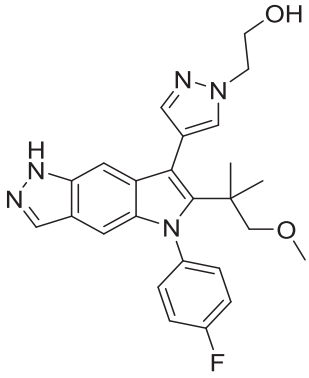
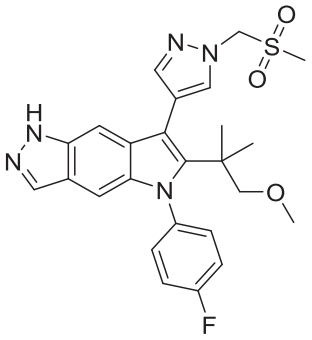
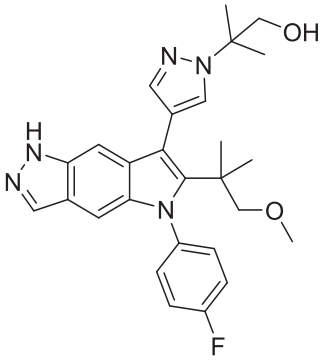
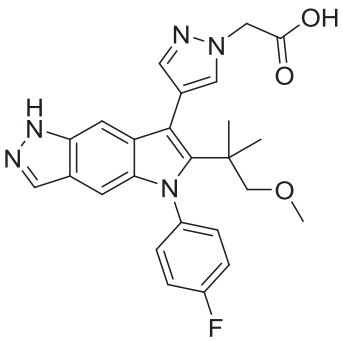
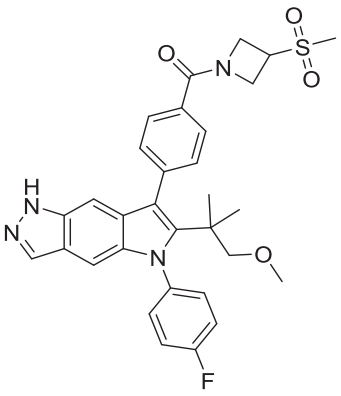
| 172 | 173 | 174 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **175** | **176** | **177** |
|  |  |  |
| **178** | **179** | **180** |
|  |  |  |

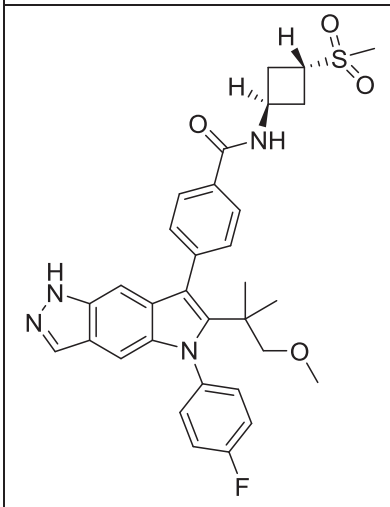
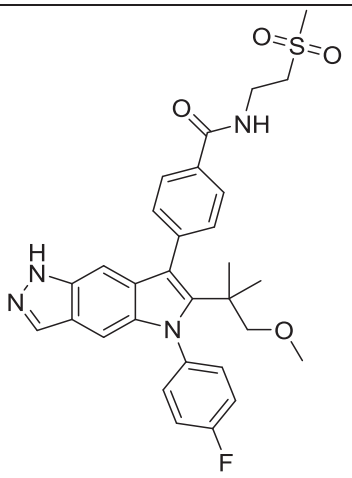
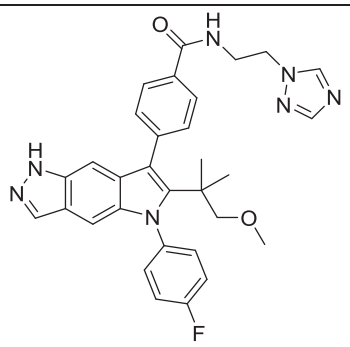
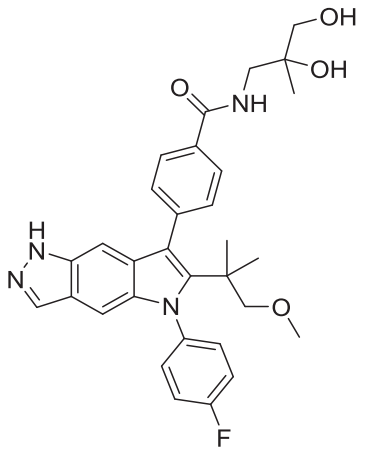
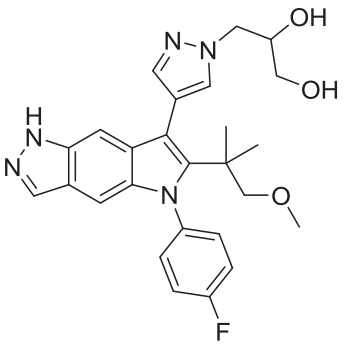
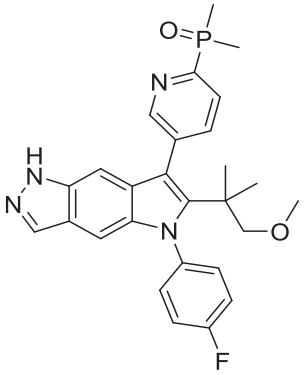
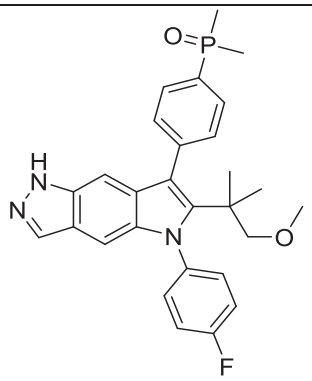
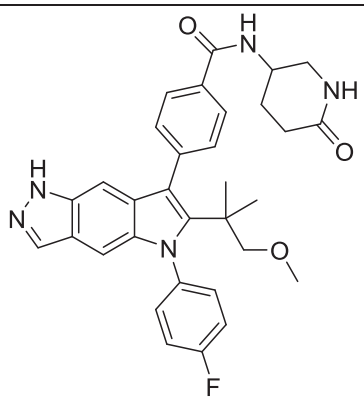
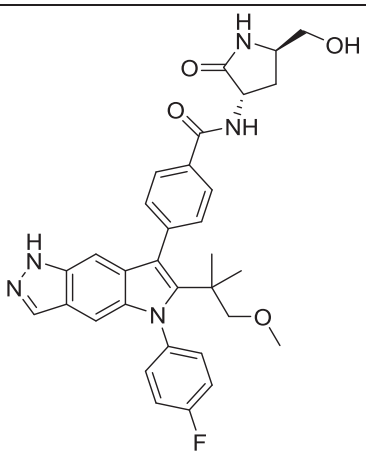
| 181 | 182 | 183 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **184** | **185** | **186** |
|  |  |  |
| **187** | **188** | **189** |
|  |  |  |

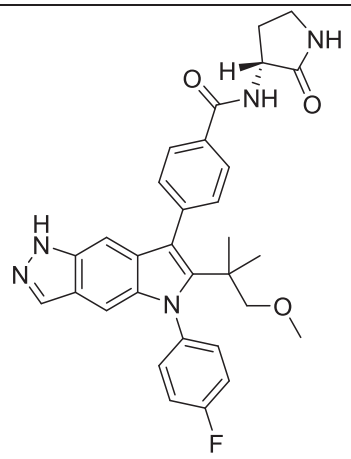
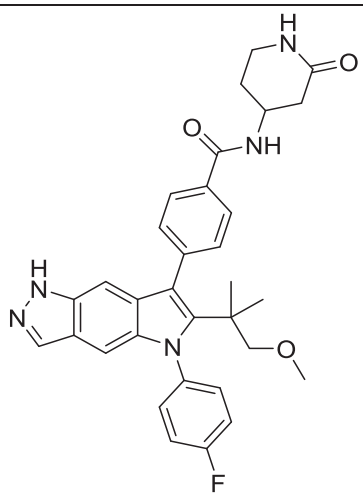
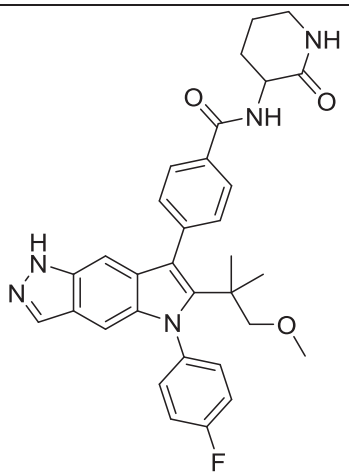
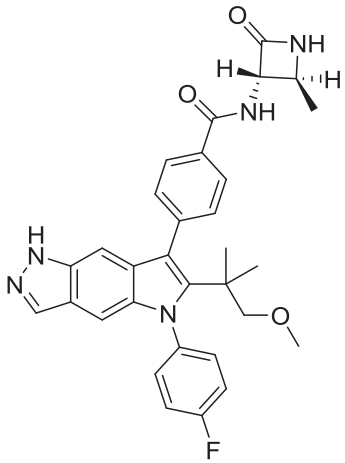
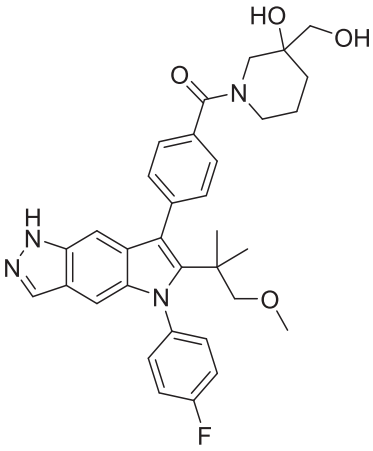
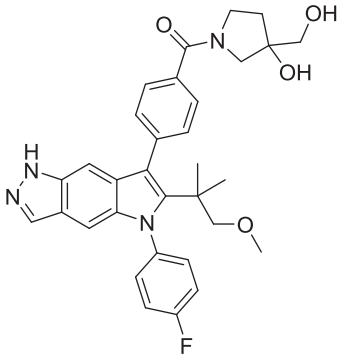
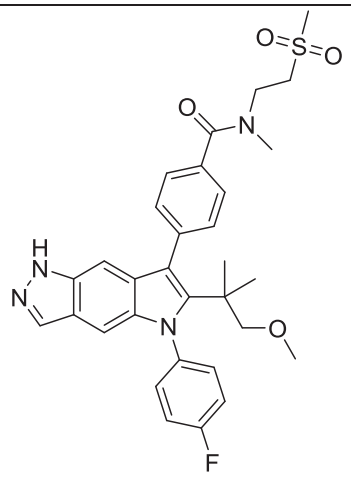
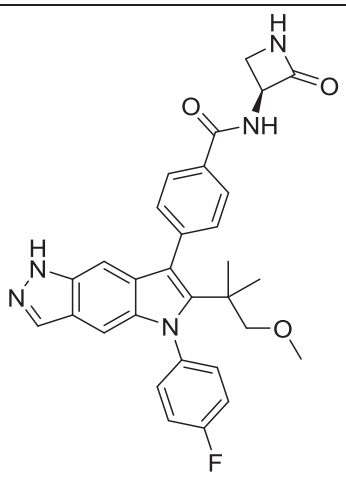
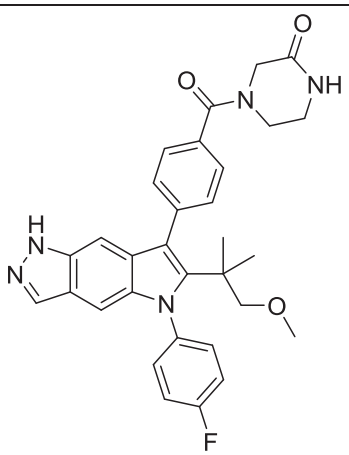
| 190 | 191 | 192 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **193** | **194** | **195** |
|  |  |  |
| **196** | **197** | **198** |
|  |  |  |

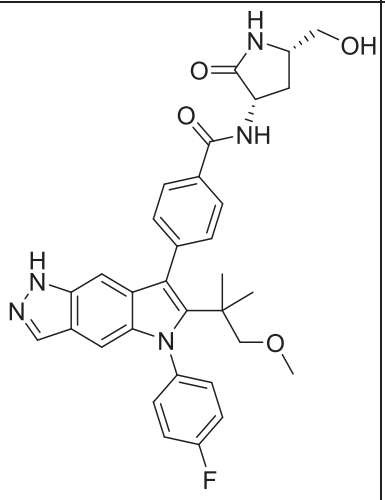
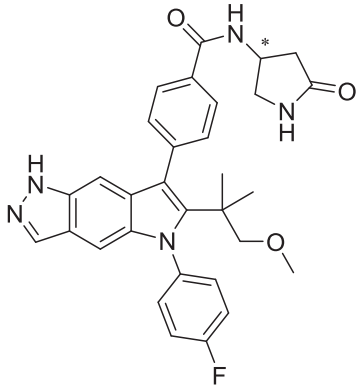
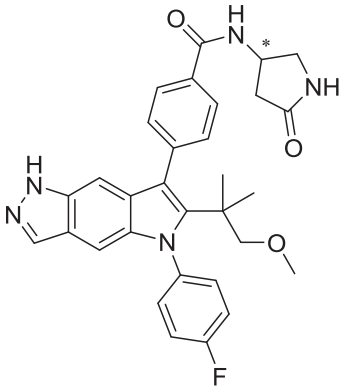
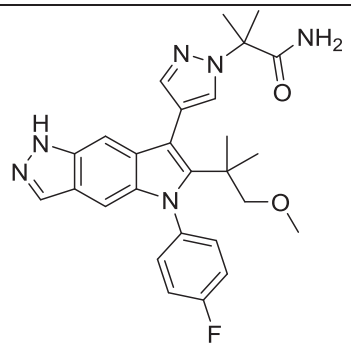
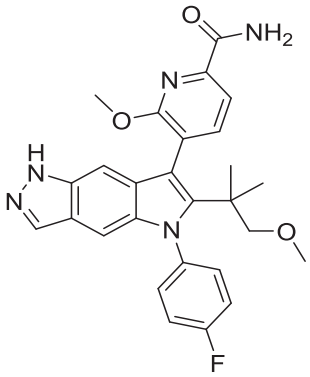
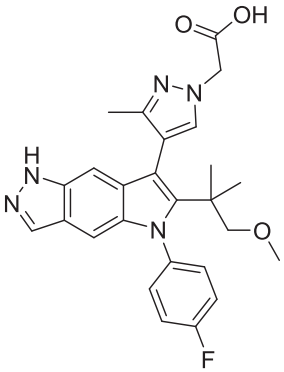
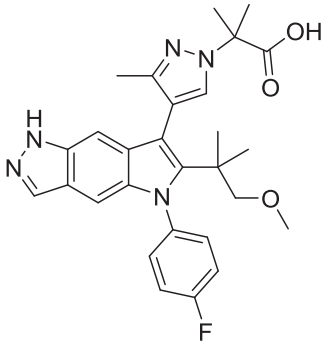
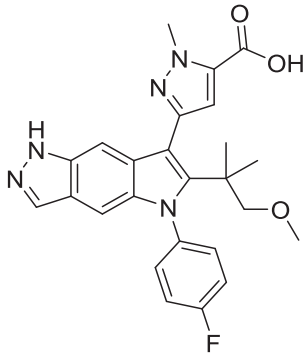
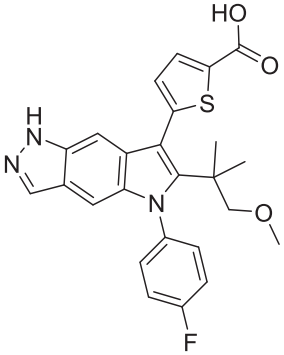
| 199 | 200 | 201 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **202** | **203** | **204** |
|  |  |  |
| **205** | **206** | **207** |
|  |  |  |

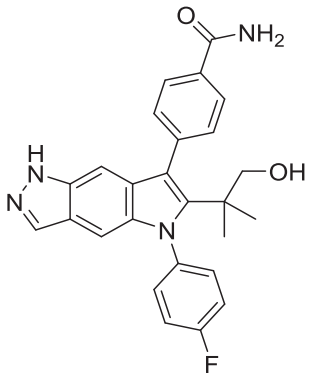
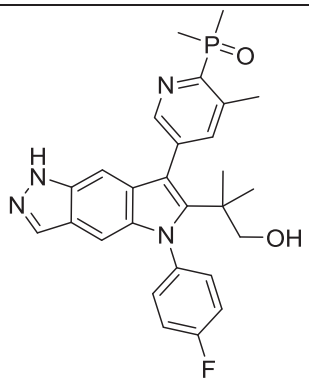
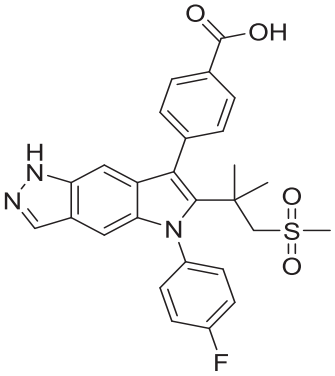
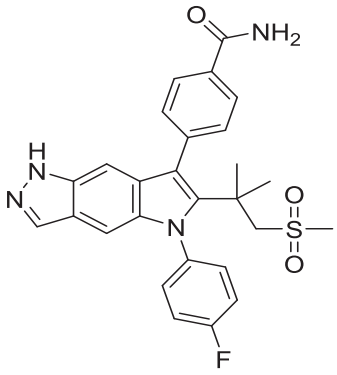
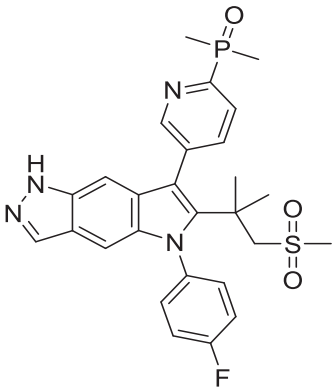
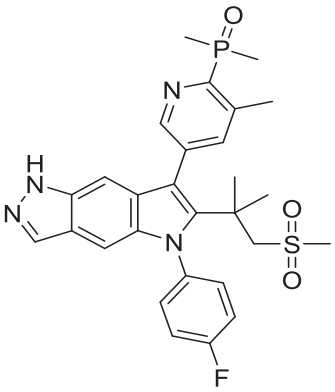
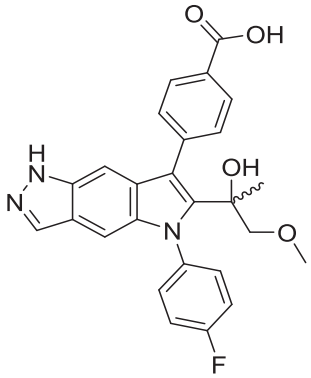
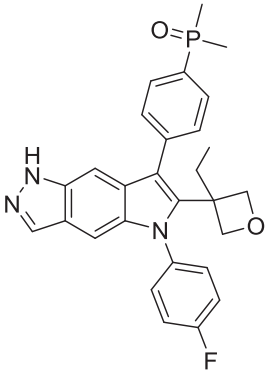
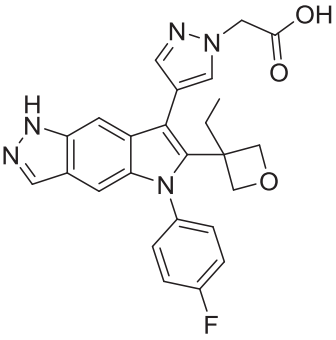
| 208 | 209 | 210 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **211** | **212** | **213** |
|  |  |  |
| **214** | **215** | **216** |
|  |  |  |

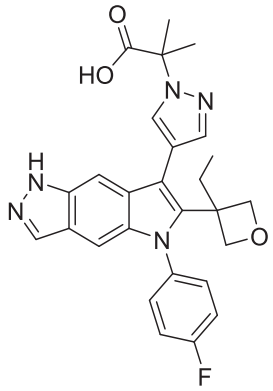
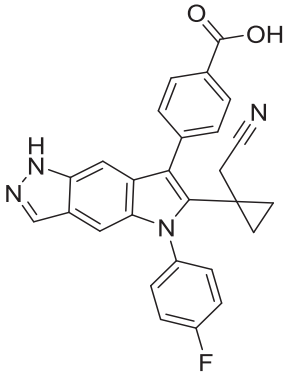
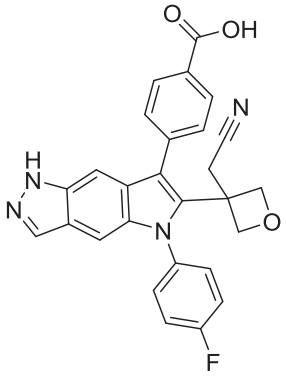
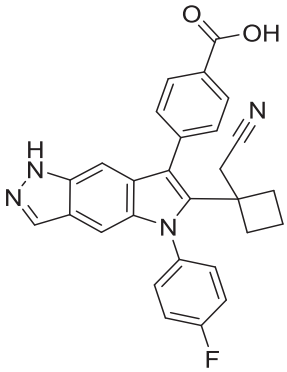
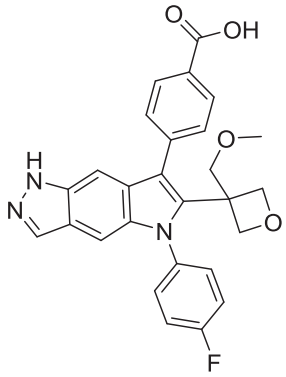
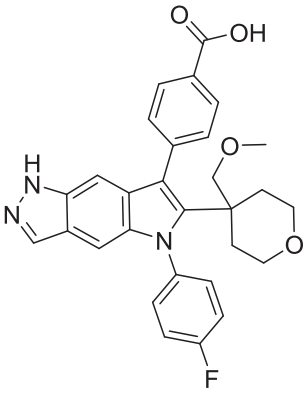
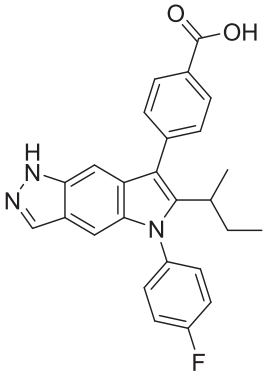
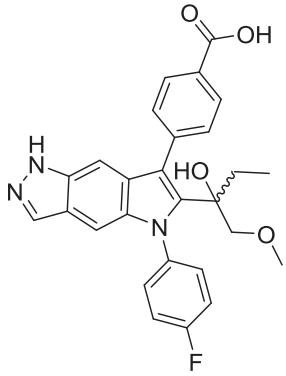
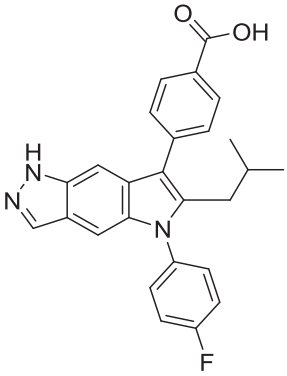
| 217 | 218 | 219 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **220** | **221** | **222** |
|  |  |  |
| **223** | **224** | **225** |
|  |  |  |

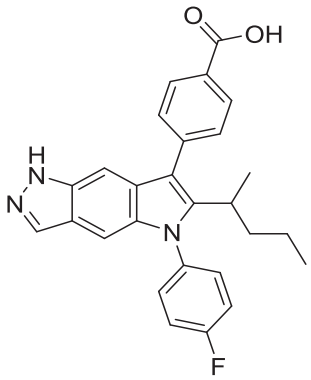
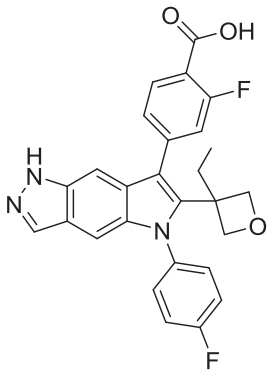
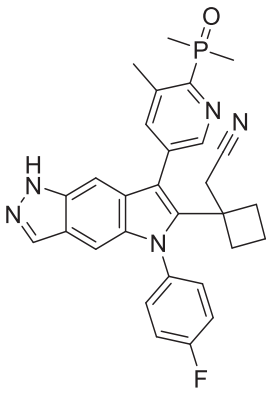
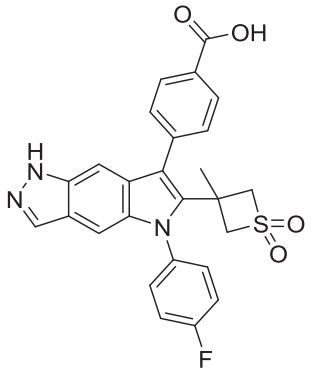
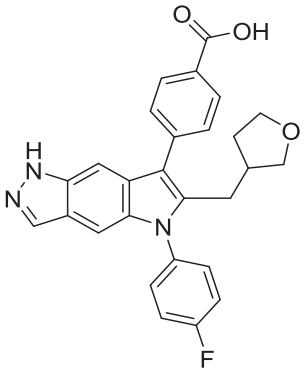
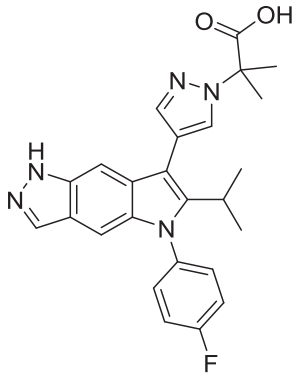
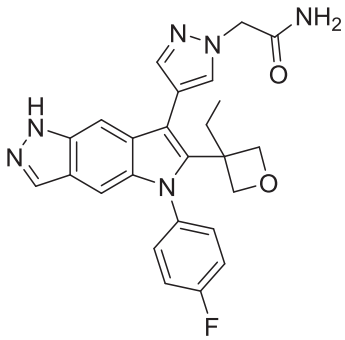
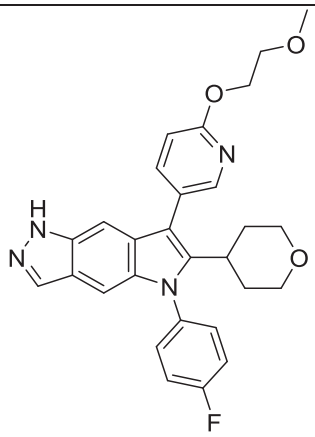
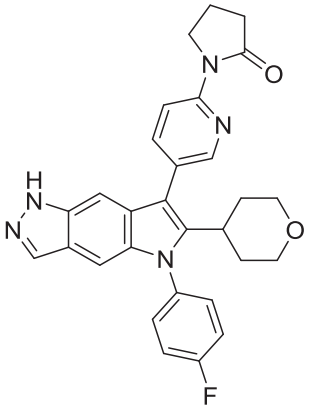
| 226 | 227 | 228 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **229** | **230** | **231** |
|  |  |  |
| **232** | **233** | **234** |
|  |  |  |

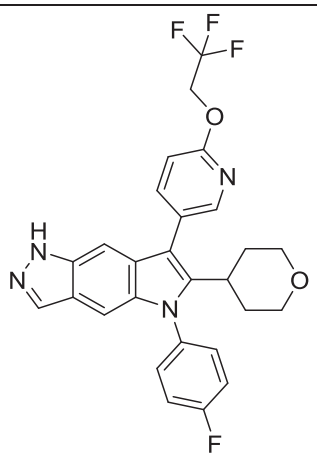
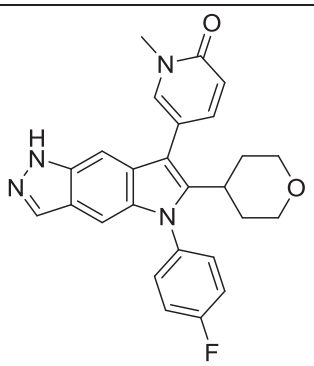
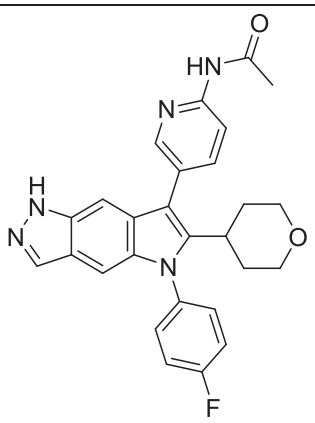
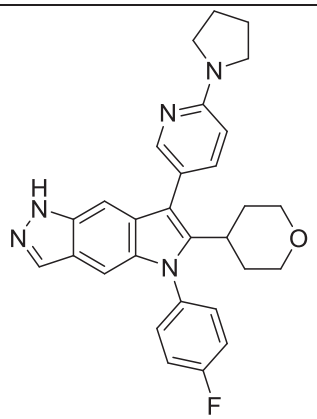
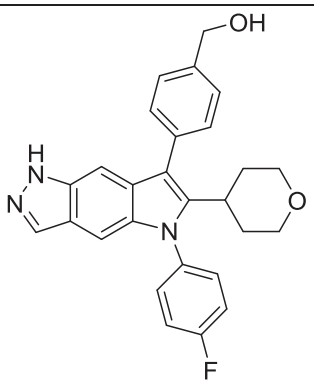
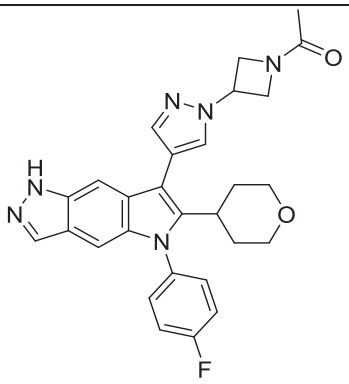
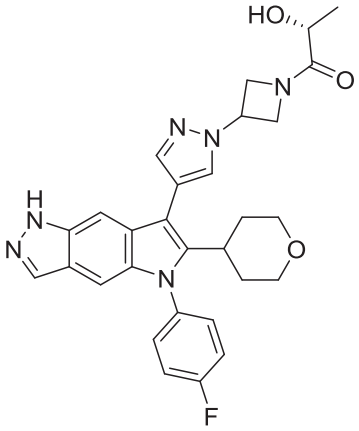
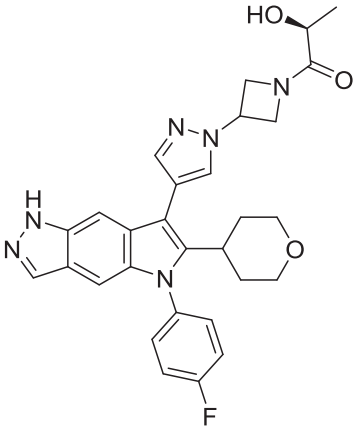
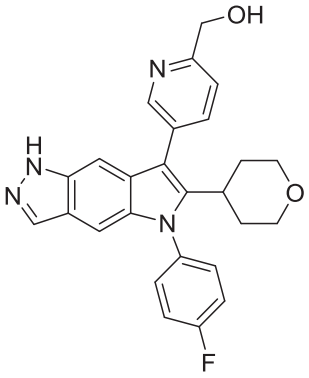
| 235 | 236 | 237 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **238** | **239** | **240** |
|  |  |  |
| **241** | **242** | **243** |
|  |  |  |

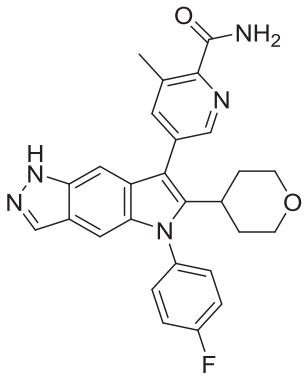
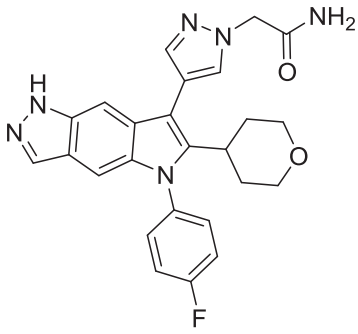
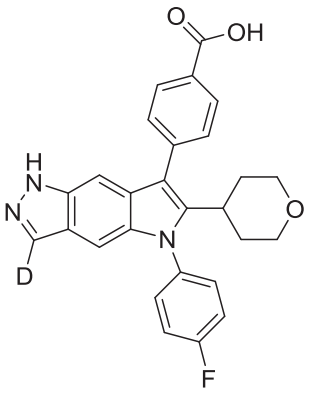
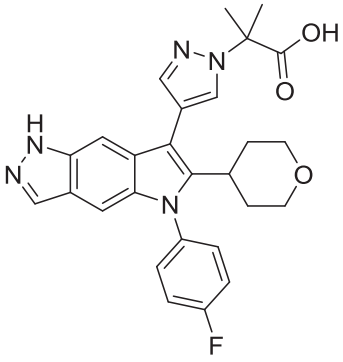
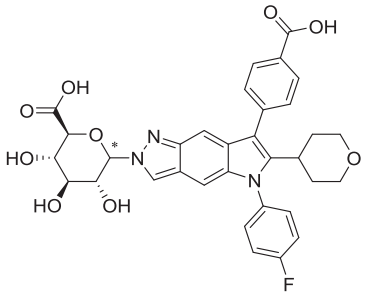
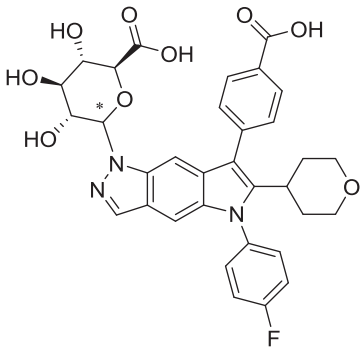
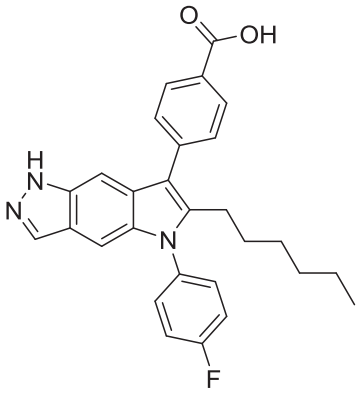
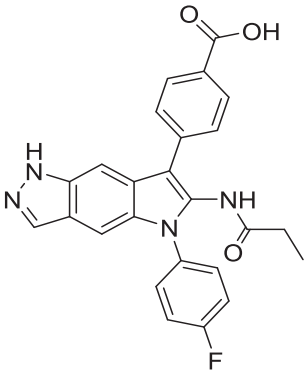
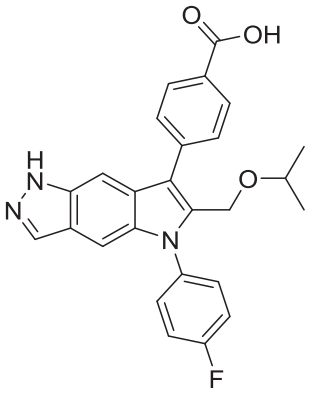
| 244 | 245 | 246 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **247** | **248** | **249** |
|  |  |  |
| **250** | **251** | **252** |
|  |  |  |

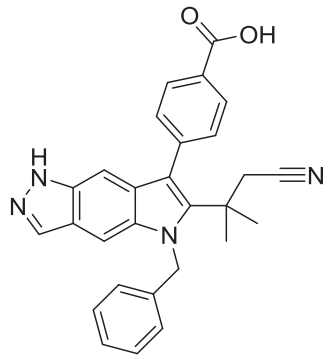
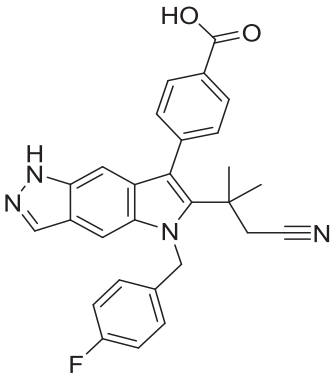
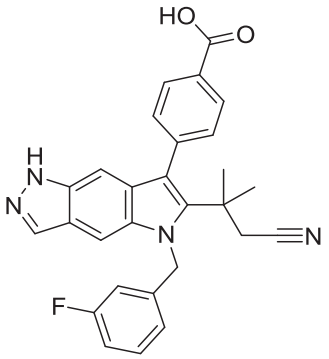
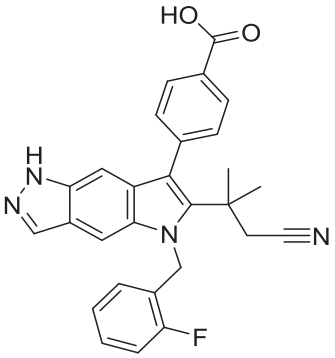
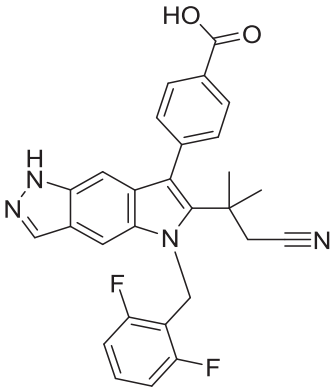
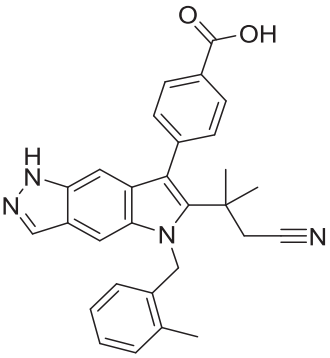
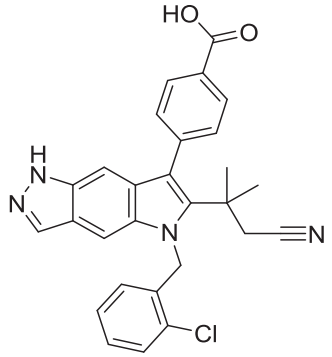
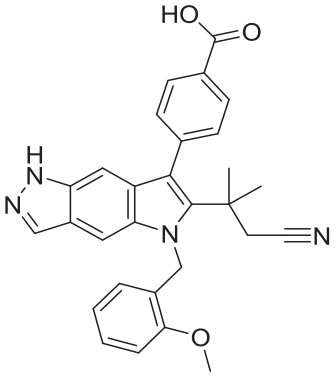
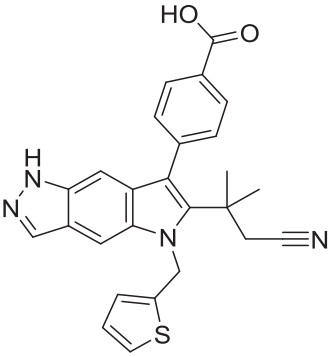
| 253 | 254 | 255 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **256** | **257** | **258** |
|  |  |  |
| **259** | **260** | **261** |
|  |  |  |

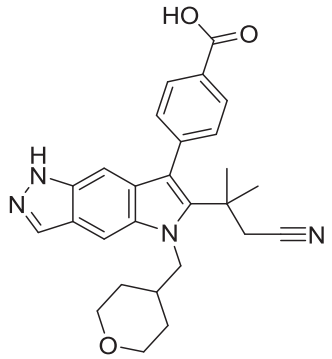
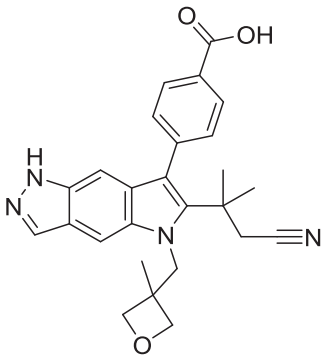
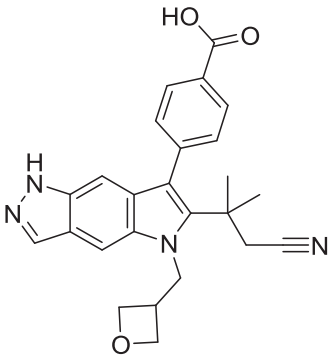
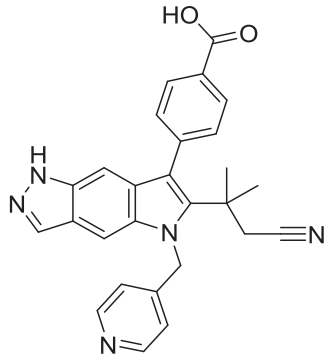
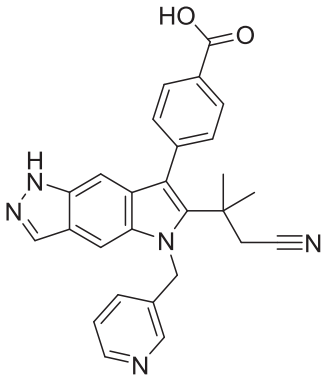
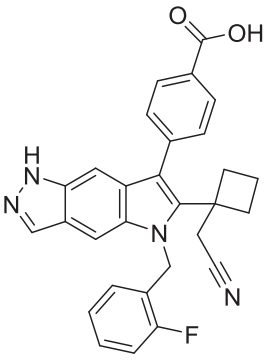
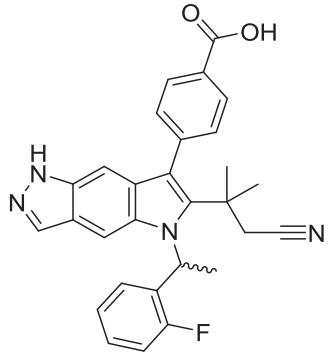
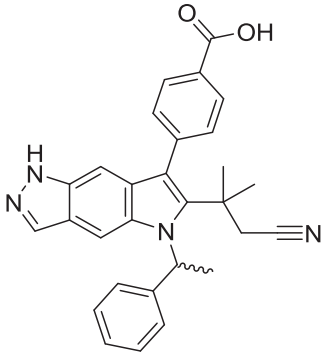
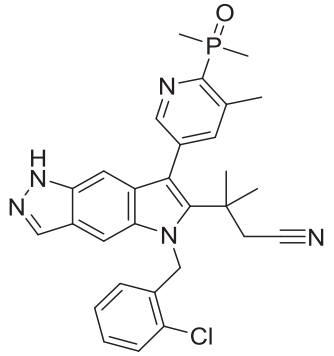
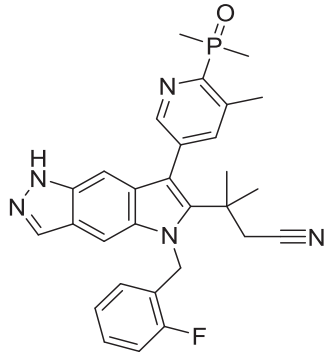
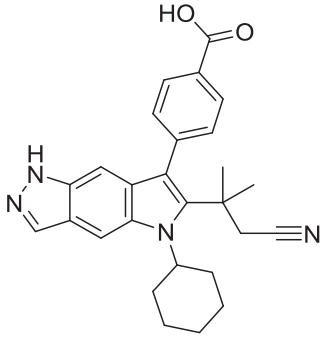
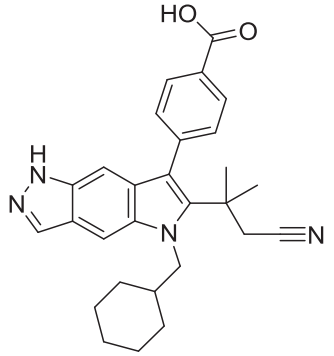
| 262 | 263 | 264 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **265** | **266** | **267** |
|  |  |  |
| **268** | **269** | **270** |
|  |  |  |

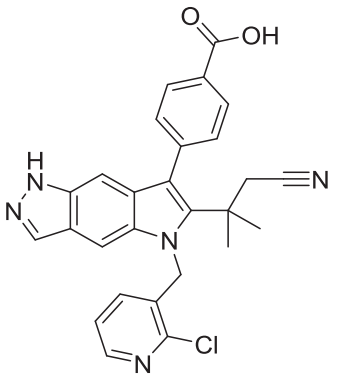
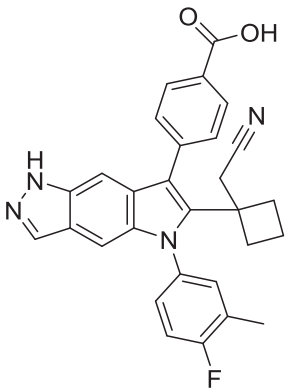
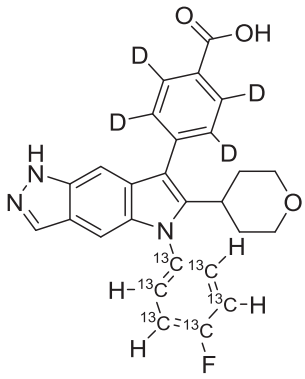
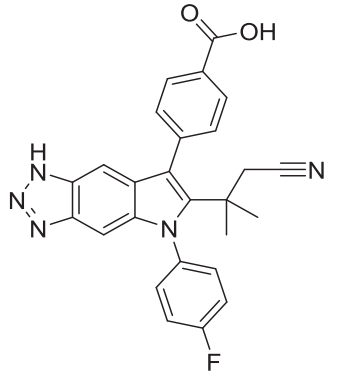
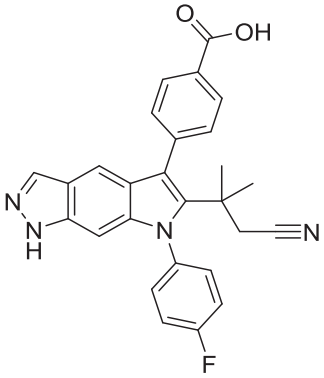
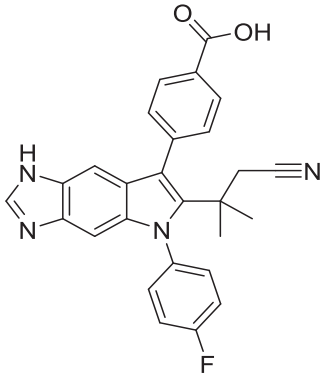
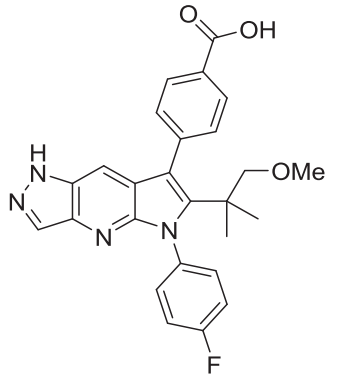
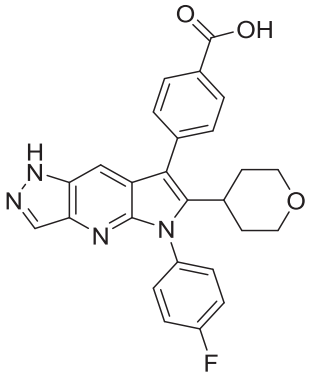
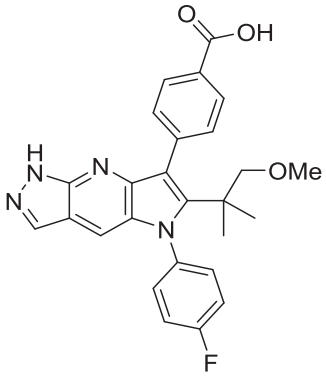
| 271 | 272 | 273 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **274** | **275** | **276** |
|  |  |  |
| **277** | **278** | **279** |
|  |  |  |

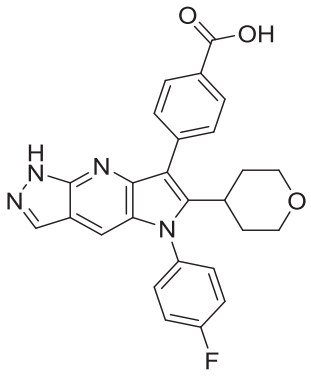
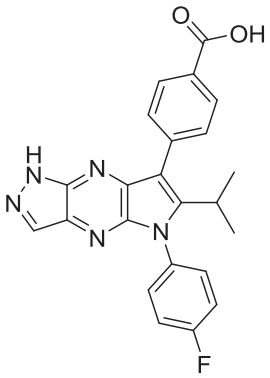
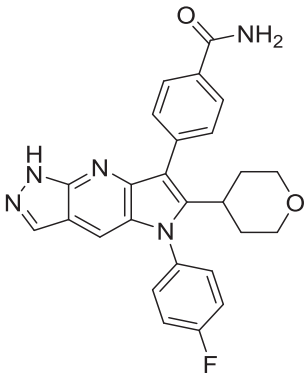
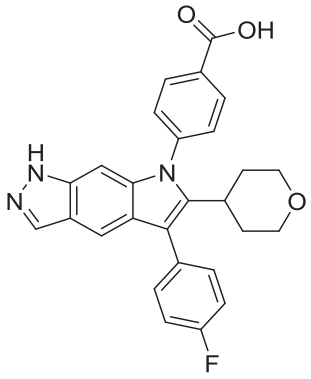
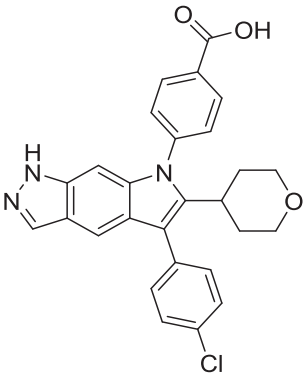
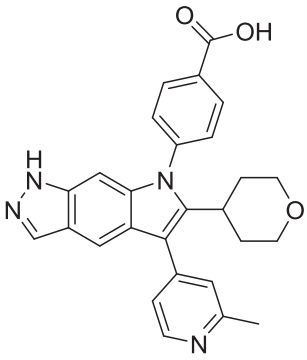
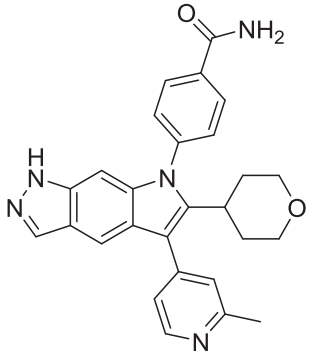
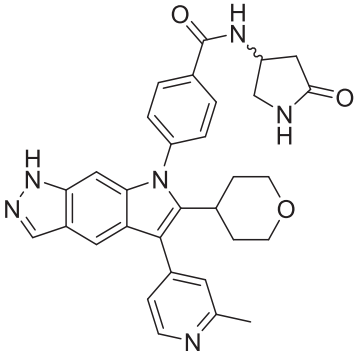
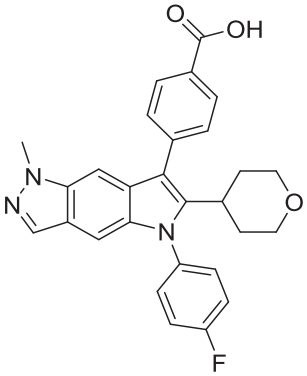
| 280 | 281 | 282 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **283** | **284** | **285** |
|  |  |  |
| **286** | **287** | **288** |
|  |  |  |

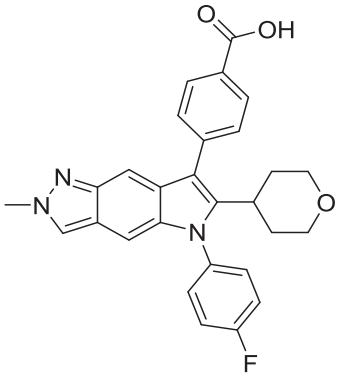
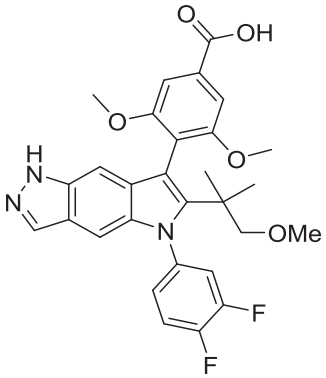
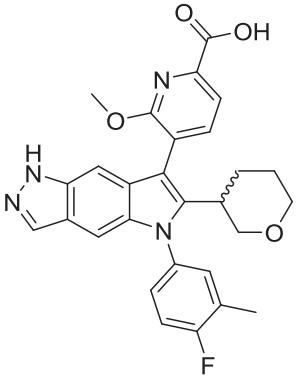
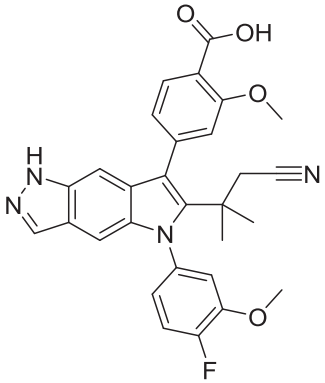
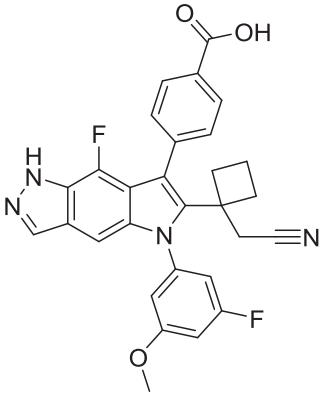
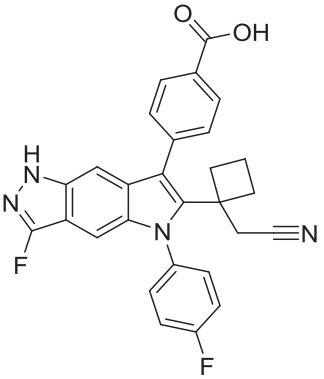
| 289 | 290 | 291 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **292** | **293** | **294** |
|  |  |  |
| **295** | **296** | **297** |
|  |  |  |

| 298 | 299 | 300 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **301** | **302** | **303** |
|  |  |  |
| **304** | **305** | **306** |
|  |  |  |

| 307 | 308 | 309 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **310** | **311** | **312** |
|  |  |  |
| **313** | **314** | **315** |
|  |  |  |
| **316** | **317** | **318** |
|  |  |  |
| **319** | **320** | **321** |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **322** | **323** | **324** |
|  |  |  |
| **325** | **326** | **327** |
|  |  |  |

| 328 | 329 | 330 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **331** | **332** | **333** |
|  |  |  |
| **334** | **335** | **336** |
|  |  |  |

| 337 | 338 | 339 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **340** | **341** | **342** |
|  |  |  |

Algunas modalidades de la invención incluyen derivados de los Compuestos 1-342 o compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H**. En algunas modalidades, los derivados son derivados de silicio en los cuales al menos un átomo de carbono en un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342 o los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** se ha reemplazado con silicio. En algunas modalidades, los derivados son derivados de boro en los cuales al menos un átomo de carbono en un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342 o los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** se ha reemplazado con boro. En algunas modalidades, los derivados son derivados de boro en los cuales al menos un átomo de carbono en un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342 o los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** se ha reemplazado con fósforo. Dado que las propiedades generales del silicio, boro y fósforo son similares a las de carbono, el reemplazo del carbono con 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 cual al menos un átomo de carbono en un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342 o los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** se ha reemplazado con silicio. En otras

modalidades, dos átomos de carbono se han reemplazado con silicio. El carbono reemplazado con silicio puede ser un carbono no aromático. En algunas modalidades, un átomo de carbono cuaternario de un resto de terc-butilo puede reemplazarse con silicio. En determinadas modalidades, los derivados de silicio de la invención pueden incluir uno o más átomos de hidrógeno reemplazados con deuterio. Por ejemplo, uno o más hidrógenos de un resto de terc-butilo en el que el carbono se ha reemplazado con silicio, pueden reemplazarse con deuterio. En otras modalidades, un derivado de silicio de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342 o los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** puede tener silicio incorporado en un anillo heterociclilo.

**Formas sólidas del Compuesto 33**

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido amorfo. En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma A del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma B del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma A del solvato de diclorometano (DCM) del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma A del hidrato del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la forma A del solvato de metanol (MeOH)/$H_2O$ del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma C del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma D del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma E del Compuesto 33 En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma F del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma G del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma H del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma I del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma A del solvato de tetrahidrofurano (THF) del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma J del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma K del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma L del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma A del solvato de 2-metiltetrahidrofurano (Me-THF). En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma N del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma N del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma O del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma A de la sal de

potasio del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 se encuentra en forma de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33. En algunas modalidades, el Compuesto 33 es una mezcla de dos o más de los anteriores.

1. ***Forma A del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina A. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma A del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma A del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma A del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma A del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma A del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma A del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma A del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma A del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma A del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma A del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 1A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma A del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 15,5 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, 19,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 15,5 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, 19,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 19,2 ± 0,2 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 15,5 ± 0,2 grados dos-

theta, y 17,5 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco señales seleccionadas de 11,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,2 ± 0,2 grados dos-theta, 16,0 ± 0,2 grados dos-theta, 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 21,3 ± 0,2 grados dos-theta, 21,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 25,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 11,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,2 ± 0,2 grados dos-theta, 15,5 ± 0,2 grados dos-theta, 16,0 ± 0,2 grados dos-theta, 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, 19,2 ± 0,2 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 21,3 ± 0,2 grados dos-theta, 21,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 25,5 ± 0,2 grados dos-theta.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 1A**.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos un pico seleccionado de: 173,5 ± 0,2 ppm, 142,9 ± 0,2 ppm, 136,5 ± 0,2 ppm, 131,8 ± 0,2 ppm, 127,9 ± 0,2 ppm, 112,8 ± 0,2 ppm, 95,0 ± 0,2 ppm, 67,4 ± 0,2 ppm, y 30,8 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de la sal de sodio del Compuesto I se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos dos picos seleccionados de: 173,5 ± 0,2 ppm, 142,9 ± 0,2 ppm, 136,5 ± 0,2 ppm, 131,8 ± 0,2 ppm, 127,9 ± 0,2 ppm, 112,8 ± 0,2 ppm, 95,0 ± 0,2 ppm, 67,4 ± 0,2 ppm, y 30,8 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos tres picos seleccionados de: 173,5 ± 0,2 ppm, 142,9 ± 0,2 ppm, 136,5 ± 0,2 ppm, 131,8 ± 0,2 ppm, 127,9 ± 0,2 ppm, 112,8 ± 0,2 ppm, 95,0 ± 0,2 ppm, 67,4 ± 0,2 ppm, y 30,8 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos cuatro picos seleccionados de: 173,5 ± 0,2 ppm, 142,9 ± 0,2 ppm, 136,5 ± 0,2 ppm, 131,8 ± 0,2 ppm, 127,9 ± 0,2 ppm, 112,8 ± 0,2 ppm, 95,0 ± 0,2 ppm, 67,4 ± 0,2 ppm, y 30,8 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos cinco picos seleccionados de: 173,5 ± 0,2 ppm, 142,9 ± 0,2 ppm, 136,5 ± 0,2 ppm, 131,8 ± 0,2 ppm, 127,9 ± 0,2 ppm, 112,8 ± 0,2 ppm, 95,0 ± 0,2 ppm, 67,4 ± 0,2 ppm, y 30,8 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos seis, al menos siete o al menos ocho picos seleccionados de: 173,5 ± 0,2 ppm, 142,9 ± 0,2 ppm, 136,5 ± 0,2 ppm, 131,8 ± 0,2 ppm, 127,9 ± 0,2 ppm, 112,8 ± 0,2 ppm, 95,0 ± 0,2 ppm, 67,4 ± 0,2 ppm, y 30,8 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con picos en 173,5 ± 0,2 ppm, 142,9 ± 0,2 ppm, 136,5 ± 0,2 ppm, 131,8 ± 0,2 ppm, 127,9 ± 0,2 ppm, 112,8 ± 0,2 ppm, 95,0 ± 0,2 ppm, 67,4 ± 0,2 ppm, y 30,8 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{13}$C ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 1B**.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{19}F$ ssNMR con un pico en -109,3 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{19}F$ ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 1C**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma A del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma A del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma A del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para preparar la Forma A del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se prepara mediante:

(a) poner en contacto 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo con un primer solvente orgánico y una primera base para formar una primera mezcla de reacción;

(b) agregar agua y un primer ácido a la primera mezcla de reacción;

(c) aislar una parte orgánica de la etapa (b), agregar un alcohol y opcionalmente agregar agua a la parte orgánica, y concentrar la mezcla mediante destilación; y

(d) aislar el compuesto ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico de la mezcla de la etapa (c) y secar el material para retirar todo el contenido de agua.

**2. *<u>Forma B del Compuesto 33</u>***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina B. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma B del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma B del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50 % a 99 % de la Forma B del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60 % a 99 % de la Forma B del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70 % a 99 % de la Forma B del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma B del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma B del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma B del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma B del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido En algunas modalidades,

el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma B del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 2A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma B del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 9,2 ± 0,2 grados dos-theta, 4,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,1 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 9,2 ± 0,2 grados dos-theta, 4,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,1 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 9,2 ± 0,2 grados dos-theta, 4,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,1 ± 0,2; y (b) al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos ocho o al menos diez señales seleccionadas de 9,9 ± 0,2 grados dos-theta, 11,0 ± 0,2 grados dos-theta, 12,7 ± 0,2 grados dos-theta, 14,3 ± 0,2 grados dos-theta, 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, 16,8 ± 0,2 grados dos-theta, 17,1 ± 0,2 grados dos-theta, 18,1 ± 0,2 grados dos-theta, 18,4 ± 0,2 grados dos-theta, 19,8 ± 0,2 grados dos-theta, 20,6 ± 0,2 grados dos-theta, 21,4 ± 0,2 grados dos-theta, 22,3 ± 0,2 grados dos-theta, 23,6 ± 0,2 grados dos-theta, 24,7 ± 0,2 grados dos-theta, 26,6 ± 0,2 grados dos-theta, 27,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 28,9 ± 0,2 grados dos-theta.

En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 2A**.

En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}C$ ssNMR con al menos un pico seleccionado de: 167,9 ± 0,2 ppm, 143,9 ± 0,2 ppm, 133,1 ± 0,2 ppm, 130,1 ± 0,2 ppm, 120,4 ± 0,2 ppm, 100,9 ± 0,2 ppm, 34,1 ± 0,2 ppm, y 31,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de la sal de sodio del Compuesto I se caracteriza por tener un espectro de $^{13}C$ ssNMR con al menos dos picos seleccionados de: 167,9 ± 0,2 ppm, 143,9 ± 0,2 ppm, 133,1 ± 0,2 ppm, 130,1 ± 0,2 ppm, 120,4 ± 0,2 ppm, 100,9 ± 0,2 ppm, 34,1 ± 0,2 ppm, y 31,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}C$ ssNMR con al menos tres picos seleccionados de: 167,9 ± 0,2 ppm, 143,9 ± 0,2 ppm, 133,1 ± 0,2 ppm, 130,1 ± 0,2 ppm, 120,4 ± 0,2 ppm, 100,9 ± 0,2 ppm, 34,1 ± 0,2 ppm, y 31,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}C$ ssNMR con al menos cuatro picos seleccionados de: 167,9 ± 0,2 ppm, 143,9 ± 0,2 ppm,

133,1 ± 0,2 ppm, 130,1 ± 0,2 ppm, 120,4 ± 0,2 ppm, 100,9 ± 0,2 ppm, 34,1 ± 0,2 ppm, y 31,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos cinco picos seleccionados de: 167,9 ± 0,2 ppm, 143,9 ± 0,2 ppm, 133,1 ± 0,2 ppm, 130,1 ± 0,2 ppm, 120,4 ± 0,2 ppm, 100,9 ± 0,2 ppm, 34,1 ± 0,2 ppm, y 31,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos seis o al menos siete picos seleccionados de: 167,9 ± 0,2 ppm, 143,9 ± 0,2 ppm, 133,1 ± 0,2 ppm, 130,1 ± 0,2 ppm, 120,4 ± 0,2 ppm, 100,9 ± 0,2 ppm, 34,1 ± 0,2 ppm, y 31,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con picos en 167,9 ± 0,2 ppm, 143,9 ± 0,2 ppm, 133,1 ± 0,2 ppm, 130,1 ± 0,2 ppm, 120,4 ± 0,2 ppm, 100,9 ± 0,2 ppm, 34,1 ± 0,2 ppm, y 31,9 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{13}$C ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 2B**.

En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{19}$F ssNMR con un pico en uno o más de -110,2 ± 0,2 ppm, 111,6 ± 0,2 ppm, y -115,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{19}$F ssNMR con picos en -110,2 ± 0,2 ppm, 111,6 ± 0,2 ppm, y -115,6 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{19}$F ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 2C**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma B del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma B del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma B del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para elaborar la Forma B del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto 33 se prepara mediante la suspensión de la Forma A del Compuesto 33 en DCM, con agitación, y aislamiento de los sólidos secados al aire.

### 3. ***Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina A del solvato de DCM. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 %

de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 3A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 14,4 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 14,4 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 14,4 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos ocho o al menos diez señales seleccionadas de 7,1 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 ± 0,2 grados dos-theta, 9,0 ± 0,2 grados dos-theta, 10,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,3 ± 0,2 grados dos-theta, 13,9 ± 0,2 grados dos-theta, 17,2 ± 0,2 grados dos-theta, 20,3 ± 0,2 grados dos-theta, 21,7 ± 0,2 grados dos-theta, 22,6 ± 0,2 grados dos-theta, 22,8 ± 0,2 grados dos-theta, 23,4 ± 0,2 grados dos-theta, 24,0 ± 0,2 grados dos-theta, 26,6 ± 0,2 grados dos-theta, 27,1 ± 0,2 grados dos-theta, 27,7 ± 0,2 grados dos-theta, 28,3 ± 0,2 grados dos-theta.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 3A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma A del

solvato de DCM del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para elaborar la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 se prepara mediante la suspensión de la Forma A del Compuesto 33 en una mezcla de DCM, EtOH, y THF (alrededor de 54,36:10 en volumen), agitación, y luego, aislamiento del sólido.

**4. *Forma A del hidrato del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina A de hidrato. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 4A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un

difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 16,6 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 16,6 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 16,6 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos diez señales seleccionadas de 13,6 ± 0,2 grados dos-theta, 18,4 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 ± 0,2 grados dos-theta, 20,8 ± 0,2 grados dos-theta, 21,1 ± 0,2 grados dos-theta, 21,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,6 ± 0,2 grados dos-theta, 21,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 24,8 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 4A**.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un sistema de cristal triclínico, un grupo espacial *P*-1, y las siguientes dimensiones de células unitarias medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu $K_\alpha$ (λ=1,54178 Å) y un detector CMOS:

| | |
|---|---|
| a (Å) | 9,98 ± ,01 |
| b (Å) | 10,42 ± ,01 |
| c (Å) | 11,30 ± ,01 |
| α (°) | 74,06 ± ,02 |
| β (°) | 78,91 ± ,02 |
| γ (°) | 84,14 ± ,02 |
| V (Å3) | 1107,3 ± 1,8 |
| Z/Z′ | 2/1 |

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}C$ ssNMR con al menos un pico seleccionado de: 172,3 ± 0,2, 141,6 ± 0,2, 134,8 ± 0,2, 132,4 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 123,1 ± 0,2, 32,8 ± 0,2 y 28,4 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}C$ ssNMR con al menos dos picos seleccionados de: 172,3 ± 0,2, 141,6 ± 0,2, 134,8 ± 0,2, 132,4 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 123,1 ± 0,2, 32,8 ± 0,2 y 28,4 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}C$ ssNMR con al menos tres picos seleccionados de: 172,3 ± 0,2, 141,6 ± 0,2, 134,8 ± 0,2, 132,4 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 123,1 ± 0,2, 32,8 ± 0,2 y 28,4 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro

de $^{13}$C ssNMR con al menos cuatro picos seleccionados de: 172,3 ± 0,2, 141,6 ± 0,2, 134,8 ± 0,2, 132,4 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 123,1 ± 0,2, 32,8 ± 0,2 y 28,4 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos cinco picos seleccionados de: 172,3 ± 0,2, 141,6 ± 0,2, 134,8 ± 0,2, 132,4 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 123,1 ± 0,2, 32,8 ± 0,2 y 28,4 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos seis picos seleccionados de: 172,3 ± 0,2, 141,6 ± 0,2, 134,8 ± 0,2, 132,4 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 123,1 ± 0,2, 32,8 ± 0,2 y 28,4 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos siete picos seleccionados de: 172,3 ± 0,2, 141,6 ± 0,2, 134,8 ± 0,2, 132,4 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 123,1 ± 0,2, 32,8 ± 0,2 y 28,4 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con picos en: 172,3 ± 0,2, 141,6 ± 0,2, 134,8 ± 0,2, 132,4 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 123,1 ± 0,2, 32,8 ± 0,2 y 28,4 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{13}$C NMR que tiene una señal en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, al menos diez, al menos doce, o al menos quince valores en ppm seleccionados de 172,3 ± 0,2, 163,8 ± 0,2, 161,3 ± 0,2, 144,4 ± 0,2, 141,6 ± 0,2, 139,0 ± 0,2, 136,8 ± 0,2, 134,8 ± 0,2, 132,4 ± 0,2, 129,6 ± 0,2, 128,9 ± 0,2, 123,1 ± 0,2, 117,2 ± 0,2, 116,5 ± 0,2, 112,1 ± 0,2, 97,7 ± 0,2, 67,9 ± 0,2, 36,1 ± 0,2, 32,8 ± 0,2, 29,4 ± 0,2, y 28,4 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{13}$C ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 4B**.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{19}$F NMR que tiene una señal en -103,1 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{19}$F ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 4C**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma A del hidrato del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma A del hidrato del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma A del hidrato del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para elaborar la Forma A del hidrato del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se prepara mediante la adición de agua a la Forma A del Compuesto 33, agitación durante alrededor de dos semanas y aislamiento de la forma sólida.

**5. *Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina A. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso

total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 5A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 16,6 ± 0,2 grados dos-theta y 17,4 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en (a) 16,6 ± 0,2 grados dos-theta y 17,4 ± 0,2 grados dos-theta y (b) uno o más de 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 18,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,4 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 16,6 ± 0,2 grados dos-theta, 17,4 ± 0,2 grados dos-theta, 18,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,4 ± 0,2 grados dos-theta.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho o al menos diez valores de dos-theta seleccionados de 19,4 ± 0,2, 10,4 ± 0,2, 18,2 ± 0,2, 16,6 ± 0,2, 13,5 ± 0,2, 21,0 ± 0,2, 21,6 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 17,4 ± 0,2, 21,3 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, y 24,0 ± 0,2. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 5A**.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un sistema de cristal triclínico, un grupo espacial *P*-1, y las siguientes dimensiones de células unitarias medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu $K_\alpha$ (λ=1,54178 Å) y un detector CMOS:

| | |
|---|---|
| a (Å) | 10,02 ± ,01 |
| b (Å) | 10,43 ± ,01 |
| c (Å) | 11,25 ± ,01 |
| α (°) | 74,50 ± ,01 |
| β (°) | 79,62 ± ,01 |
| γ (°) | 84,98 ± ,01 |
| V (Å3) | 1113,5 ± 1,8 |
| Z/Z′ | 2/1 |

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para elaborar la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se prepara mediante la adición de MeOH a la Forma A del Compuesto 33, agitación durante alrededor de dos semanas a temperatura ambiente y aislamiento de la forma sólida.

**6. *Forma C del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina C. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma C del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma C del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma C del Compuesto 33 con respecto al

peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma C del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma C del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma C del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma C del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma C del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma C del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma C del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma C del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 6A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma C del Compuesto a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,4 ± 0,2 grados dos-theta y 15,4 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en (a) 9,4 ± 0,2 grados dos-theta y 15,4 ± 0,2 grados dos-theta y (b) 19,0 ± 0,2 grados dos-theta y/o 21,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,4 ± 0,2 grados dos-theta, 15,4 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en al menos cuatro, al menos seis, u ocho valores de dos-theta seleccionados de 9,4 ± 0,2 grados dos-theta, 15,4 ± 0,2 grados dos-theta, 18,2 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, 19,6 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 21,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 6A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma C del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma C del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma C del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para elaborar la Forma C del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto 33 se prepara mediante la mezcla de una muestra de solución madre (preparada mediante la disolución de la Forma A del Compuesto 33 en MeOH, calentamiento hasta alrededor de 45 °C y luego hasta alrededor de 50 °C) en MeOH/H2O (2:1 en volumen) y agitación a alrededor de 45 °C durante alrededor de 3 días y aislamiento de la forma sólida.

**7. *Forma D del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina D. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma D del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma D del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma D del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma D del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma D del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma D del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma D del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma D del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma D del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma D del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma D del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 7A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma D del Compuesto a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 14,4 ± 0,2 grados dos-theta y 24,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en (a) 14,4 ± 0,2 grados dos-theta y 24,0 ± 0,2 grados dos-theta y (b) 10,4 ± 0,2 grados dos-theta y/o 20,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma

de rayos X en polvo que tiene señales en 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 14,4 ± 0,2 grados dos-theta, 20,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 24,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, o al menos diez valores de dos-theta seleccionados de 7,8 ± 0,2 grados dos-theta, 8,2 ± 0,2 grados dos-theta, 8,6 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 14,4 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,6 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 ± 0,2 grados dos-theta, 20,1 ± 0,2 grados dos-theta, 20,5 ± 0,2 grados dos-theta, 21,9 ± 0,2 grados dos-theta, 24,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 24,3 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 7A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma D del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma D del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma D del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para elaborar la Forma D del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto 33 se prepara mediante la adición de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 a vapor de MeOH en un recipiente, el sellado del recipiente y almacenamiento a temperatura ambiente durante alrededor de 10 días, y aislamiento de la forma sólida.

**8. *Forma E del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina E. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades,

el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma E del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma E del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma E del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 8A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma E del Compuesto a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma E del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 16,2 ± 0,2 grados dos-theta y 17,9 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma E del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en (a) 16,2 ± 0,2 grados dos-theta y 17,9 ± 0,2 grados dos-theta y (b) 12,6 ± 0,2 grados dos-theta y/o 20,7 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma E del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 12,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, 17,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,7 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma E del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, al menos diez, o al menos doce valores de dos-theta seleccionados de 7,9 ± 0,2 grados dos-theta, 11,2 ± 0,2 grados dos-theta, 12,6 ± 0,2 grados dos-theta, 12,8 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, 17,9 ± 0,2 grados dos-theta, 19,9 ± 0,2 grados dos-theta, 20,7 ± 0,2 grados dos-theta, 21,1 ± 0,2 grados dos-theta, 22,5 ± 0,2 grados dos-theta, 22,8 ± 0,2 grados dos-theta, 24,1 ± 0,2 grados dos-theta, 25,0 ± 0,2 grados dos-theta, 27,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 28,9 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma E del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 8A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma E del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma E del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma E del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para elaborar la Forma E del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma E del Compuesto 33 se prepara mediante la disolución de la Forma A del Compuesto 33 en MeOH después del calentamiento hasta 45 °C y luego 50 °C, enfriamiento de la solución y agitación en una habitación fría durante alrededor de 3 días, y aislamiento de la forma sólida.

**9. *Forma F del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina F. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la

Forma F del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma E del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma F del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 9A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma F del Compuesto a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más valores de dos-theta seleccionados de 8,6 ± 0,2 grados dos-theta, 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 23,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 8,6 ± 0,2 grados dos-theta, 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 23,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, al menos diez, o al menos doce valores de dos-theta seleccionados de 7,7 ± 0,2 grados dos-theta, 8,6 ± 0,2 grados dos-theta, 11,4 ± 0,2 grados dos-theta, 11,6 ± 0,2 grados dos-theta, 12,2 ± 0,2 grados dos-theta, 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,2 ± 0,2 grados dos-theta, 14,9 ± 0,2 grados dos-theta, 17,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,4 ± 0,2 grados dos-theta, 17,8 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, 20,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,6 ± 0,2 grados dos-theta, 22,6 ± 0,2 grados dos-theta, 22,8 ± 0,2 grados dos-theta, 23,0 ± 0,2 grados dos-theta, 23,3 ± 0,2 grados dos-theta, 24,0 ± 0,2 grados dos-theta, 24,2 ± 0,2 grados dos-

theta, 24,9 ± 0,2 grados dos-theta, 25,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 26,4 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 9A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma F del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma F del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma F del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para elaborar la Forma F del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto 33 se prepara mediante la adición de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 a EtOH, agitación y suspensión a alrededor de 20 °C durante la noche, y aislamiento de la forma sólida.

**10. *Forma G del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina G. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma G del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma G del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma G del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma G del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma G del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma G del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma G del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma G del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma G del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma G del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma G del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma G del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma G del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 10A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma G del Compuesto a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma G del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma

de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más valores de dos-theta seleccionados de 19,8 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,8 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma G del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 19,8 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,8 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma G del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, al menos diez o al menos doce valores de dos-theta seleccionados de 9,3 ± 0,2 grados dos-theta, 10,8 ± 0,2 grados dos-theta, 11,5 ± 0,2 grados dos-theta, 12,6 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, 18,4 ± 0,2 grados dos-theta, 19,1 ± 0,2 grados dos-theta, 19,8 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 20,8 ± 0,2 grados dos-theta, 21,6 ± 0,2 grados dos-theta, 22,6 ± 0,2 grados dos-theta, 23,4 ± 0,2 grados dos-theta, 24,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 25,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma G del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 10A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma G del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma G del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma G del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para elaborar la Forma G del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma G del Compuesto 33 se prepara mediante la adición de la Forma A del Compuesto 33 a EtOH, agitación durante alrededor de un día a alrededor de 5 °C, y aislamiento de la forma sólida.

**11. *Forma H del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina H. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma H del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma H del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma H del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma H del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma H del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma H del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma H del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma H del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma H del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma H del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma H del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma H del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma H del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 11A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma H del Compuesto a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma H del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más valores de dos-theta seleccionados de 5,0 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma H del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 5,0 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma H del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, o al menos siente valores de dos-theta seleccionados de 5,0 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 grados dos-theta, 15,0 grados dos-theta, 17,6 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,7 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma H del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 5,0 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 grados dos-theta, 15,0 grados dos-theta, 17,6 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,7 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma H del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 11A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma H del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma H del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma H del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para elaborar la Forma H del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma H del Compuesto 33 se prepara mediante la disolución de la Forma A del Compuesto 33 en EtOH, colocación de la solución en un baño de agua a temperatura ambiente durante un tiempo suficiente para permitir que el vapor de agua interactúe con la solución, y aislamiento de la forma sólida.

### 12. ***Forma I del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina I. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma

I del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma I del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma I del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma I del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma I del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma I del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma I del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma I del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma I del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma I del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma I del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma I del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma I del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 12C** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma I del Compuesto a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma I del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más valores de dos-theta seleccionados de 9,3 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma I del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,3 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma I del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en al menos cuatro, al menos cinco, p al menos seis valores de dos-theta seleccionados de 9,3 ± 0,2 grados dos-theta, 15,4 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,6 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma I del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,3 ± 0,2 grados dos-theta, 15,4 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,6 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma I del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X

en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 12C**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma I del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma I del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma I del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para elaborar la Forma I del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma I del Compuesto 33 se prepara mediante cristalización por destilación del Compuesto 33 de 2 Me-THF/THF en EtOH/H2O, agitación durante la noche, se cado en un horno de vacío con nitrógeno a alrededor de 66 °C durante la noche, y aislamiento de la forma sólida.

**13. *Forma A del solvato de THF del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina A del solvato de THF. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación

Cu Kα. La **FIGURA 13A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma A del solvato de THF del Compuesto a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en 8,2 ± 0,2 grados dos-theta y/o 8,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en 19,1 ± 0,2 grados dos-theta y/o 19,4 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 8,2 ± 0,2 grados dos-theta, 8,5 ± 0,2 grados dos-theta, 19,1 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,4 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma D del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, o al menos diez valores de dos-theta seleccionados de 8,2 ± 0,2 grados dos-theta, 8,5 ± 0,2 grados dos-theta, 9,5 ± 0,2 grados dos-theta, 11,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,1 ± 0,2 grados dos-theta, 17,8 ± 0,2 grados dos-theta, 19,1 ± 0,2 grados dos-theta, 19,4 ± 0,2 grados dos-theta, 20,5 ± 0,2 grados dos-theta, 21,1 ± 0,2 grados dos-theta, 21,2 ± 0,2 grados dos-theta, 21,5 ± 0,2 grados dos-theta, 22,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 23,1 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 13A**.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un sistema de cristal ortorrómbico, un grupo espacial *Pca*$2_1$, y las siguientes dimensiones de células unitarias medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu $K_\alpha$ (λ=1,54178 Å) y un detector CMOS:

| | |
|---|---|
| a (Å) | 25,12 ± ,01 |
| b (Å) | 11,98 ± ,01 |
| c (Å) | 17,7 ± 0,1 |
| α (°) | 90 |
| β (°) | 90 |
| γ (°) | 90 |
| V (Å3) | 5327 ± 30 |
| Z/Z′ | 4/2 |

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos un pico seleccionado de: 165,8 ± 0,2, 140,0 ± 0,2, 133,9 ± 0,2, 121,2 ± 0,2, 114,3 ± 0,2, 96,1 ± 0,2, 69,0 ± 0,2, 25,7 ± 0,2 ppm y 25,3 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos dos picos seleccionados

de: 165,8 ± 0,2, 140,0 ± 0,2, 133,9 ± 0,2, 121,2 ± 0,2, 114,3 ± 0,2, 96,1 ± 0,2, 69,0 ± 0,2, 25,7 ± 0,2 ppm y 25,3 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos tres picos seleccionados de: 165,8 ± 0,2, 140,0 ± 0,2, 133,9 ± 0,2, 121,2 ± 0,2, 114,3 ± 0,2, 96,1 ± 0,2, 69,0 ± 0,2, 25,7 ± 0,2 ppm y 25,3 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos cuatro picos seleccionados de: 165,8 ± 0,2, 140,0 ± 0,2, 133,9 ± 0,2, 121,2 ± 0,2, 114,3 ± 0,2, 96,1 ± 0,2, 69,0 ± 0,2, 25,7 ± 0,2 ppm y 25,3 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos cinco picos seleccionados de: 165,8 ± 0,2, 140,0 ± 0,2, 133,9 ± 0,2, 121,2 ± 0,2, 114,3 ± 0,2, 96,1 ± 0,2, 69,0 ± 0,2, 25,7 ± 0,2 ppm y 25,3 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos seis picos seleccionados de: 165,8 ± 0,2, 140,0 ± 0,2, 133,9 ± 0,2, 121,2 ± 0,2, 114,3 ± 0,2, 96,1 ± 0,2, 69,0 ± 0,2, 25,7 ± 0,2 ppm y 25,3 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos siete picos seleccionados de: 165,8 ± 0,2, 140,0 ± 0,2, 133,9 ± 0,2, 121,2 ± 0,2, 114,3 ± 0,2, 96,1 ± 0,2, 69,0 ± 0,2, 25,7 ± 0,2 ppm y 25,3 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con picos en: 165,8 ± 0,2, 140,0 ± 0,2, 133,9 ± 0,2, 121,2 ± 0,2, 114,3 ± 0,2, 96,1 ± 0,2, 69,0 ± 0,2, 25,7 ± 0,2 ppm y 25,3 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{13}$C ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 13B**.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{19}$F NMR que tiene un pico en -110,5 ± 0,2 ppm y/o -113,0 ± 0,2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{19}$F ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 13C**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para preparar la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se prepara mediante la adición de la Forma A del Compuesto 33 en un recipiente, sellado del recipiente y almacenamiento a temperatura ambiente durante alrededor de 2 semanas, y aislamiento de la forma sólida.

### 14. ***Forma J del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma

cristalina J. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma J del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma J del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma J del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma J del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma J del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma J del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma J del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma J del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma J del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma J del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma J del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma J del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma J del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 14A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma J del Compuesto a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma J del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 6,6 ± 0,2 grados dos-theta, 7,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma J del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 6,6 ± 0,2 grados dos-theta, 7,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,0 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma J del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 6,6 ± 0,2 grados dos-theta, 7,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,0 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, o al menos diez valores de dos-theta seleccionados de 10,3 ± 0,2 grados dos-theta, 15,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,0 ± 0,2 grados dos-theta, 16,8 ± 0,2 grados dos-theta, 17,9 ± 0,2 grados dos-theta, 19,4 ± 0,2 grados dos-theta, 19,9 ± 0,2 grados dos-theta, 20,1 ± 0,2 grados dos-theta, 20,6 ± 0,2 grados dos-theta, 20,8 ± 0,2 grados dos-theta, 21,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,7 ± 0,2 grados dos-theta, y 22,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma J del Compuesto 33 se

caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 14A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma J del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma J del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma J del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para preparar la Forma J del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma J del Compuesto 33 se prepara mediante la adición de la Forma A del Compuesto 33 a THF:EtOH:agua (6:1:1 en volumen) en un recipiente, suspensión durante al menos 1 hora, filtración, y luego, adición de una mezcla de polímeros que comprende uno o más polímeros seleccionados de polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), cloruro de polivinilo (PVC), hipromelosa (HPMC), metilcelulosa (MC), agitación a temperatura ambiente durante alrededor de un día, y aislamiento de la forma sólida.

**15.** ***Forma K del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina K. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma K del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma K del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma K del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma K del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma K del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma K del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma K del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma K del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma K del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma K del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma K del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma K del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma K del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en

polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 15A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma K del Compuesto a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma K del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en 14,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma K del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, y en uno o más de 9,7 ± 0,2 grados dos-theta, 19,7 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma K del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,7 ± 0,2 grados dos-theta, 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 19,7 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma K del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 9,7 ± 0,2 grados dos-theta, 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 19,7 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,5 ± 0,2 grados dos-theta; y una señal en al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis valores de dos-theta seleccionados de 11,2 ± 0,2 grados dos-theta, 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 17,0 ± 0,2 grados dos-theta, 19,1 ± 0,2 grados dos-theta, 19,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 24,4 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma K del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 15A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma K del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma K del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma K del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para preparar la Forma K del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma K del Compuesto 33 se prepara mediante la disolución de la Forma A del Compuesto 33 en THF en un recipiente, adición de agua, sellado del recipiente, y almacenamiento a temperatura ambiente durante un tiempo suficiente para permitir que el vapor de agua interactúe con la solución y aislamiento del sólido precipitado.

### 16. ***Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina A del solvato de 2 Me-THF. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 con

respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 16A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en 18,1 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, y/o 21,3 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 18,1 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,3 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, al menos tres, o en cuatro valores de dos-theta seleccionados de 13,8 ± 0,2 grados dos-theta, 18,7 ± 0,2 grados dos-theta, 20,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,8 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 16A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para preparar la Forma A del solvato de 2 Me-THF del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de 2 Me-THF

del Compuesto 33 se prepara mediante la disolución de la Forma A del Compuesto 33 en 2 Me-THF, agitación de la solución durante alrededor de dos días a temperatura ambiente o un día a 5 °C, y aislamiento de la forma sólida.

**17. *Forma L del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma cristalina L. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma L del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma L del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma L del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma L del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma L del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma L del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma L del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma L del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma L del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma L del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma L del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma L del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma L del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 17A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma L del Compuesto a temperatura ambiente.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma L del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma L del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma L del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 17A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma L del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma L del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 14,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,3 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas

modalidades, la Forma L del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 14,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,3 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma L del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 14,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,3 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho o al menos diez valores de dos-theta seleccionados de 7,0 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 ± 0,2 grados dos-theta, 9,9 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 17,6 ± 0,2 grados dos-theta, 17,9 ± 0,2 grados dos-theta, 18,6 ± 0,2 grados dos-theta, 18,8 ± 0,2 grados dos-theta, 19,7 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 20,4 ± 0,2 grados dos-theta, 20,7 ± 0,2 grados dos-theta, 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 21,0 ± 0,2 grados dos-theta, 21,9 ± 0,2 grados dos-theta, 22,2 ± 0,2 grados dos-theta, 23,1 ± 0,2 grados dos-theta, 23,6 ± 0,2 grados dos-theta, 27,1 ± 0,2 grados dos-theta, 28,6 ± 0,2 grados dos-theta, y 31,7 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma L del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 17A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma L del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma L del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma L del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para preparar la Forma L del Compuesto. En algunas modalidades, la Forma L del Compuesto 33 se prepara mediante la disolución de la Forma A del Compuesto 33 en 2-MeTHF, lo que permite una evaporación lenta a temperatura ambiente, y aislamiento de la forma sólida. En algunas modalidades, la Forma L del Compuesto 33 se prepara mediante la adición de la Forma A del Compuesto 33 a 2-MeTHF/Heptano (1:1 en volumen), calentamiento y agitación de la mezcla a alrededor de 50 °C durante alrededor de dos horas hasta que se alcanza el equilibrio, filtración de la mezcla, enfriamiento lento hasta alrededor de 5 °C, y aislamiento de la forma sólida.

**18. *Forma M del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma M. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma M del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma M del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma M del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma M del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma M del

Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma M del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma M del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma M del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma M del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma M del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma M del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma M del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma M del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 18A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma M del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma M del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma M del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma M del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro, valores de dos-theta seleccionados de 7,0 ± 0,2 grados dos-theta, 8,4 ± 0,2 grados dos-theta, 11,3 ± 0,2 grados dos-theta, 13,8 ± 0,2 grados dos-theta, 16,0 ± 0,2 grados dos-theta, 17,2 ± 0,2 grados dos-theta, 9,4 ± 0,2 grados dos-theta, 20,6 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma M del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 18A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma M del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma M del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma M del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para preparar la Forma M del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma M del Compuesto 33 se prepara mediante la adición de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 a metil-*terc*-butiléter (MTBE) en un

recipiente, sellado del recipiente, almacenamiento a temperatura ambiente durante alrededor de diez días, y aislamiento de la forma sólida.

**19. *Forma N del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma N. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma N del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma N del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma N del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma N del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma N del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma N del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma N del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma N del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma N del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma N del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma N del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma N del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma N del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 19A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma N del Compuesto 33 a temperatura ambiente. En algunas modalidades, la Forma N del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 18,2 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma N del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 18,2 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma N del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 18,2 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos dos, al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, o al menos diez valores de dos-theta seleccionados de 4,2 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 ± 0,2 grados dos-theta, 11,7 ± 0,2 grados dos-theta, 12,3 ± 0,2

grados dos-theta, 12,6 ± 0,2 grados dos-theta, 15,6 ± 0,2 grados dos-theta, 17,1 ± 0,2 grados dos-theta, 17,6 ± 0,2 grados dos-theta, 18,7 ± 0,2 grados dos-theta, 19,2 ± 0,2 grados dos-theta, 19,6 ± 0,2 grados dos-theta, 20,5 ± 0,2 grados dos-theta, 21,5 ± 0,2 grados dos-theta, 21,8 ± 0,2 grados dos-theta, 22,2 ± 0,2 grados dos-theta, 22,7 ± 0,2 grados dos-theta, 23,1 ± 0,2 grados dos-theta, 24,0 ± 0,2 grados dos-theta, 25,6 ± 0,2 grados dos-theta, 26,1 ± 0,2 grados dos-theta, 26,8 ± 0,2 grados dos-theta, 28,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 28,4 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma N del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 19A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma N del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma N del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma N del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para preparar la Forma N del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma N del Compuesto 33 se prepara mediante la adición de la Forma A del Compuesto 33 a acetato de etilo (EtOAc), agitación a temperatura ambiente, y aislamiento de la forma sólida.

**20. *Forma O del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma O. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma O del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma O del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma O del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma O del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma O del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma O del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma O del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma O del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma O del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma O del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma O del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma O del Compuesto 33 es sustancialmente pura y

cristalina. En algunas modalidades, la Forma O del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 20A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma O del Compuesto 33 a temperatura ambiente. En algunas modalidades, la Forma O del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 7,0 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 17,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma O del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 7,0 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 17,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma O del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 7,0 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 17,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, al menos cuatro, o al menos seis valores de dos-theta seleccionados de 8,3 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 ± 0,2 grados dos-theta, 15,5 ± 0,2 grados dos-theta, 16,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,9 ± 0,2 grados dos-theta, 18,8 ± 0,2 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 20,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,6 ± 0,2 grados dos-theta, 22,3 ± 0,2 grados dos-theta, 22,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 23,3 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma O del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 20A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma O del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma O del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma O del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para preparar la Forma O del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma O del Compuesto 33 se prepara mediante la suspensión de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 en acetato de etilo (EtOAc), agitación de la suspensión a temperatura ambiente durante alrededor de dos días, y aislamiento de la forma sólida.

**21. *Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma A de la sal de potasio. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 %

de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 21A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 11,7 ± 0,2 grados dos-theta, 18,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,7 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 11,7 ± 0,2 grados dos-theta, 18,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,7 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 21A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para preparar la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 se prepara mediante la disolución de la Forma A del Compuesto 33 en acetona a alrededor de 50 °C, colocación de la solución de acetona de la Forma A del

Compuesto 33 en un recipiente a temperatura ambiente, adición de solución acuosa de KOH, y obtención de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 a través de evaporación a temperatura ambiente.

**22. *Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma B de la sal de potasio. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 % de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 22A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma B del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 9,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene

señales en dos o más de 9,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en tres o más de 9,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en tres o más de 9,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, o al menos tres valores dos-theta seleccionados de 6,9 ± 0,2 grados dos-theta, 10,8 ± 0,2 grados dos-theta, 20,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,6 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 22A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para preparar la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se prepara mediante la disolución de la Forma A del Compuesto 33 en 1,4-dioxano a alrededor de 50 °C con sonicación, colocación de la solución de 1,4-dioxano del Compuesto 33 en un recipiente a temperatura ambiente, adición de una solución acuosa de KOH, y aislamiento de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

**23. *Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33***

En algunas modalidades, el Compuesto 33 es un sólido cristalino que comprende la Forma C de la sal de potasio. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 30 % a 99 % de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 cristalino con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 40 % a 99 % de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 50% a 99 % de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 60% a 99 %

de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 70% a 99 % de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 75% a 99 % de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 80% a 99 % de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 85% a 99 % de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 90% a 99 % de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido. En algunas modalidades, el sólido cristalino comprende 95% a 99 % de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 con respecto al peso total del Compuesto 33 sólido.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 es sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo generado por un análisis de difracción de rayos X en polvo con un haz incidente de radiación Cu Kα. La **FIGURA 23A** proporciona un difractograma de rayos X en polvo de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 16,8 ± 0,2 grados dos-theta y 19,3 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en (a) 16,8 ± 0,2 grados dos-theta y 19,3 ± 0,2 grados dos-theta y (b) 6,7 ± 0,2 grados dos-theta y/o 10,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en 6,7 ± 0,2 grados dos-theta, 10,5 ± 0,2 grados dos-theta, 16,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,3 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 23A**.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33. En algunas modalidades, la composición de la invención comprende la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para preparar la Forma C de la sal de

potasio del Compuesto 33. En algunas modalidades, la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 se prepara mediante la disolución de la Forma C del Compuesto 33 en una solución de acetona/agua (por ejemplo 9:1 v/v) a alrededor de 50 °C colocación de la solución de 4-dioxano del Compuesto 33 en un recipiente a temperatura ambiente, adición de solución acuosa de KOH (por ejemplo, en una relación molar de K/Compuesto 33 de alrededor de 1:1), y obtención de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 a través de evaporación a temperatura ambiente.

**Dispersiones sólidas que comprenden el Compuesto 33 amorfo**

En otro aspecto, la invención presenta una dispersión sólida que comprende el Compuesto 33 amorfo y un polímero. En una modalidad, el polímero es succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). En otra modalidad, el polímero es polivinilpirrolidona/acetato vinílico PVPVA. En otra modalidad, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Otros ejemplos de polímeros adecuados son tal como se describen en WO 2011/119984, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

En una modalidad, el polímero está presente en una cantidad de alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 10 % en peso en función del peso total de la dispersión (antes del secado o la solidificación). En otra modalidad, el polímero está presente en una cantidad de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 7,5 % en peso en función del peso total de la dispersión (antes del secado o la solidificación). En otra modalidad, el polímero está presente en una cantidad de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 5,0 % en peso en función del peso total de la dispersión (antes del secado o la solidificación).

En otra modalidad, el Compuesto 33 está presente en una cantidad de alrededor del 30 % en peso a alrededor de 80 % en peso de la dispersión sólida. En otra modalidad, el Compuesto 33 está presente en una cantidad de alrededor de 50 % en peso de la dispersión sólida. En otra modalidad, el Compuesto 33 está presente en una cantidad de alrededor de 80% en peso de la dispersión sólida.

Algunas modalidades proporcionan el Compuesto 33 amorfo puro secado por pulverización sin polímero.

En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 33 sustancialmente amorfo puro secado por pulverización sin polímero.

**Métodos para preparar el compuesto amorfo y las dispersiones sólidas**

Pueden prepararse formas amorfas de cualquiera de los compuestos descritos en la presente y dispersiones sólidas que comprenden esos compuestos amorfos. Partiendo de un compuesto de la invención o una sal, solvato o hidrato de ese compuesto, la forma amorfa

del compuesto puede prepararse mediante evaporación rotatoria o mediante métodos de secado por pulverización. En algunas modalidades, el Compuesto amorfo de la invención es el Compuesto 33 o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado deuterado de este. Algunas modalidades de la invención proporcionan una composición que comprende el Compuesto 33 amorfo o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado deuterado de este. En algunas modalidades, la composición que comprende el Compuesto 33 amorfo o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado deuterado de este es una dispersión secada por pulverización.

La disolución de un compuesto, una sal, un solvato o un hidrato de la invención en un solvente adecuado como metanol, y la evaporación rotatoria del metanol hasta obtener una espuma produce la forma amorfa. En algunas modalidades, se usa un baño de agua tibia para acelerar la evaporación.

La forma amorfa también puede prepararse a partir de cualquiera de los compuestos, sales, solvatos o hidratos descritos en la presente, que incluyen, por ejemplo, el Compuesto 33 y sales, solvatos e hidratos del Compuesto 33, mediante el uso de métodos de secado por pulverización. El secado por pulverización es un proceso que convierte una alimentación líquida en una forma particulada amorfa. Opcionalmente, puede usarse un proceso de secado secundario tal como secado en lecho fluidizado o secado al vacío, para reducir los solventes residuales a niveles farmacéuticamente aceptables. Típicamente, el secado por pulverización implica poner en contacto una suspensión o solución líquida altamente dispersa, y un volumen suficiente de aire caliente para producir la evaporación y el secado de las gotas de líquido. La preparación para el secado por pulverización puede ser cualquier solución, suspensión gruesa, suspensión, dispersión coloidal o pasta que pueda atomizarse mediante el uso del aparato de secado por pulverización seleccionado. En un procedimiento estándar, la preparación se pulveriza en una corriente de aire filtrado caliente que evapora el solvente y transporta el producto seco hacia un colector (por ejemplo, un ciclón). El aire gastado se expulsa con el solvente o, de manera alternativa, el aire gastado se envía a un condensador que lo captura y potencialmente recicla el solvente. Pueden usarse los tipos de aparatos disponibles comercialmente para llevar a cabo el secado por pulverización. Por ejemplo, los secadores por pulverización comerciales son fabricados por Buchi Ltd. y Niro (por ejemplo, la línea PSD de secadores por pulverización fabricados por Niro) (véase, US 2004/0105820; US 2003/0144257).

El secado por pulverización emplea, típicamente, cargas sólidas de material de alrededor de 3 % a alrededor de 30 % en peso (es decir, fármaco y excipientes), por ejemplo, alrededor de 4 % a alrededor de 20 % en peso, preferentemente, al menos alrededor de 10 %. En general, el límite superior de las cargas sólidas se rige por la viscosidad (por ejemplo, la capacidad de bombearse) de la solución resultante y la solubilidad de los componentes en la solución. Generalmente, la viscosidad de la solución puede determinar el tamaño de las partículas en

el producto en polvo resultante.

Las técnicas y métodos para el secado por pulverización pueden encontrarse en Perry's Chemical Engineering Handbook, 6.ª Ed., R.H. Perry, D. W. Green & J. 0. Maloney, eds.), McGraw-Hill book co. (1984); y Marshall «Atomization and Spray-Drying» 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Serie 2 (1954). En general, el secado por pulverización se lleva a cabo con una temperatura de entrada de alrededor de 60 °C a alrededor de 200 °C, por ejemplo, de alrededor de 95 °C a alrededor de 185 °C, de alrededor de 110 °C a alrededor de 182 °C, de alrededor de 96 °C a alrededor de 180 °C, por ejemplo, alrededor de 145 °C. El secado por pulverización se lleva a cabo, general, con una temperatura de salida de alrededor de 30 °C a alrededor de 90 °C, por ejemplo, de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C, de alrededor de 45 °C a alrededor de 80 °C, por ejemplo, alrededor de 75 °C. La velocidad de flujo de la atomización es, generalmente, de alrededor de 4 kg/h a alrededor de 12 kg/h, por ejemplo, de alrededor de 4,3 kg/h a alrededor de 10,5 kg/h, por ejemplo, alrededor de 6 kg/h o alrededor de 10,5 kg/h. La velocidad de flujo de alimentación es, generalmente, de alrededor de 3 kg/h a alrededor de 10 kg/h, por ejemplo, de alrededor de 3,5 kg/h a alrededor de 9,0 kg/h, por ejemplo, alrededor de 8 kg/h o alrededor de 7,1 kg/h. La relación de atomización es, generalmente, de alrededor de 0,3 a 1,7, por ejemplo, de alrededor de 0,5 a 1,5, por ejemplo, alrededor de 0,8 o alrededor de 1,5.

La remoción del solvente puede requerir una etapa de secado posterior, tal como secado en bandeja, secado en lecho fluido (por ejemplo, de alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 100 °C), secado al vacío, secado con microondas, secado en tambor rotatorio o secado al vacío bicónico (por ejemplo, de alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 200 °C).

En otro aspecto, la invención presenta un proceso para preparar el Compuesto 33 amorfo que comprende secado por pulverización del compuesto. En otra modalidad, el proceso comprende combinar el Compuesto 33 (o una sal, un solvato o un hidrato de este) y un solvente adecuado o una mezcla de solventes, y luego, secado por pulverización de la mezcla para obtener el Compuesto 33 amorfo. En otra modalidad, el solvente es un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos. En otra modalidad, el solvente es un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos seleccionados de diclorometano (DCM), etanol (EtOH), tetrahidrofurano (THF) y 2-metiltetrahidrofurano (Me-THF). En otra modalidad, la mezcla de solventes comprende uno o más solventes orgánicos en combinación con agua, tal como alrededor de 1 % de agua, alrededor de 2 % de agua, alrededor de 3 % de agua, alrededor de 5 % de agua, alrededor de 10 % de agua, alrededor de 12,5 % de agua, alrededor de 15 % de agua, alrededor de 20 % de agua, en función del volumen total de la mezcla de solventes. En una modalidad, la mezcla de solventes comprende DCM, EtOH y alrededor de 10 % de agua. En una modalidad, la mezcla de solventes comprende alrededor de 70 % de DCM, 29 % de EtOH, y alrededor de 1 % de agua. En otra modalidad, la mezcla

de solventes comprende alrededor de 65,98 % de agua, alrededor de 27,17 % de EtOH, y alrededor de 0,87 % de agua. En otra modalidad, la mezcla de solventes comprende alrededor de 59 % de DCM, 40 % de EtOH, y alrededor de 1 % de agua. En una modalidad, la mezcla de solventes comprende THF y agua. En otra modalidad, la mezcla de solventes comprende Me-THF, EtOH y agua. Otros ejemplos de solventes adecuados son tal como se describen en WO 2011/119984, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

En otra modalidad, el proceso comprende: a) formar una mezcla que comprende el Compuesto 33 (o una sal, un solvato o un hidrato de este), un polímero, y un solvente o una mezcla de solventes; y b) secar por pulverización la mezcla para formar una dispersión sólida.

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquier fórmula seleccionada de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** y los Compuestos 1-342, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** y los Compuestos 1-342, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y 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 selecciona de vehículos farmacéuticamente aceptables y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el al menos un portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de rellenos, desintegrantes, tensioactivos, aglutinantes y lubricantes farmacéuticamente aceptables.

También se apreciará que una composición farmacéutica de esta descripción puede emplearse en terapias combinadas; es decir, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden incluir, además, otro agente terapéutico activo. De manera alternativa, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, puede administrarse como una composición separada concurrentemente con, antes de, o después de, una composición que comprende al menos otro agente terapéutico activo. En modalidades específicas, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos

compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, puede administrarse como una composición separada concurrentemente con, antes de, o después de, una composición que comprende al menos otro agente terapéutico activo.

Tal como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden comprender, además, opcionalmente, al menos un portador farmacéuticamente aceptable. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse de adyuvantes y vehículos. Tal como se usa en la presente, el al menos un portador farmacéuticamente aceptable incluye todos y cada uno de solventes, diluyentes, otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión, auxiliares de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes, agentes emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos y lubricantes, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21.ª 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, describe diversos portadores usados para formular composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para su preparación. A menos que algún portador convencional sea incompatible con los compuestos de esta descripción, tal como al producir un efecto biológico no deseado, o que de otro modo interactúe de manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéutica, su uso está contemplado dentro del alcance de esta descripción. Los ejemplos no taxativos de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, intercambiadores de iones, aluminio, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas (tales como seroalbúmina humana), sustancias amortiguadoras (tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico y sorbato de potasio), mezclas de glicérido parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales y electrolitos (tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio y sales de zinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares (tales como lactosa, glucosa y sacaros), almidones (tales como almidón de maíz y almidón de papa), celulosa y sus derivados (tales como carboximetilcelulosa sódica, celulosa etílica y acetato de celulosa), tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes (tales como manteca de cacao y ceras para supositorios), aceites (tales como el 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 amortiguadores (tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio), ácido algínico, agua apirógena, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, soluciones amortiguadoras de fosfato, lubricantes no tóxicos compatibles (tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio), agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes

saborizantes, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

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

En algunas modalidades, los métodos de la invención comprenden administrar a un paciente que lo necesita al menos un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** 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, el compuesto de Fórmula **I** se selecciona de los Compuestos 1-342, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, dicho paciente que lo necesita tiene una mutación de Z en el gen de alfa-1-antitripsina. En algunas modalidades, dicho paciente que lo necesita es homocigoto para la mutación de Z en el gen de alfa-1-antitripsina.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para modular la actividad de alfa-1 antitripsina, que comprenden la etapa de poner en contacto dicha alfa-1-antitripsina con al menos un compuesto de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H** y tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. En modalidades específicas, los métodos para modular la actividad de alfa-1 antitripsina comprenden la etapa de poner en contacto dicha alfa-1 antitripsina con al menos un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-342, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores.

Algunas modalidades de la invención proporcionan dispersiones secadas por pulverización de compuestos de la invención, sales farmacéuticamente aceptables, y derivados deuterados de estos. En algunas modalidades, la dispersión secada por pulverización comprende 30-50 % del Compuesto 33 (o una sal, o derivado deuterado de este) y un polímero. En algunas modalidades, la dispersión secada por pulverización comprende 30-50 % del Compuesto 33 (o una sal o derivado deuterado de este) y polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (PVPVA). En algunas modalidades, la dispersión secada por pulverización comprende 30-50 % del Compuesto 33 (o una sal o derivado deuterado de este) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas modalidades, la dispersión secada por pulverización comprende 30-50 % del Compuesto 33 (o una sal o derivado deuterado de este) y HPMCAS. En algunas modalidades, la dispersión secada por pulverización comprende 50-80% del Compuesto 33

(o una sal, o derivado deuterado de este) y un polímero. En algunas modalidades, la dispersión secada por pulverización comprende 50-80% del Compuesto 33 (o una sal o derivado deuterado de este) y polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (PVPVA). En algunas modalidades, la dispersión secada por pulverización comprende 50-80% del Compuesto 33 (o una sal o derivado deuterado de este) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas modalidades, la dispersión secada por pulverización comprende 50-80% del Compuesto 33 (o una sal o derivado deuterado de este) y HPMCAS.

## III. Preparación de compuestos

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

### A. Compuestos de la Fórmula I

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con prácticas químicas estándar o tal como se describe en la presente. A lo largo de los siguientes esquemas de síntesis y en las descripciones para preparar los compuestos de las Fórmulas **I**, **I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G,** e **I-H**, los Compuestos 1-342, tautómeros de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos y sus tautómeros, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, se usan las siguientes abreviaturas:

**Abreviaturas**

18-corona-6 = 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano

BrettPhos Pd G1 = cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2′,4′, 6′-triisopropil-1,1′-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) o (BrettPhos) cloruro de paladio(II) fenetilamina

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

Cphos = 2-diciclohexilfosfino-2′,6′-bis(N,N-dimetilamino)bifenilo

$Cs_2CO_3$ = carbonato de cesio

DCE = 1,2-dicloroetano

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

DMAP = dimetilamino piridina

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

Dppf = 1,1′-ferrocenodiil-bis(difenilfosfino)

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

EtOAc = acetato de etilo

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

IPA = alcohol isopropílico

KO*t*Bu = *terc*-butóxido de potasio

$K_3PO_4$ = fosfato de potasio tribásico

MeOH = metanol

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

MTBE = metil-*terc*-butiléter

$NaCNBH_3$ = cianoborohidruro de sodio

NMM = N-metilmorfolina

NaO*t*Bu = *terc*-butóxido de sodio

$Pd_2(dba)_3$ = tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)

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

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

Pd(OAc)2 = acetato de paladio(II)

$Pd(tBu_3P)_2$ = bis(tri-*terc*-butilfosfino)paladio(0)

PivCl = cloruro de pivaloilo

PTSA = monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico

rac-BINAP = (±)-2,2′-bis(difenulfosfino)-1,1′-binaftaleno

[Rh(COD)Cl]2 = dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)

SEMCl = cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo

SFC = cromatografía de fluidos supercríticos

SPhos = 2-diciclohexilfosfino-2′,6′-dimetoxibifenilo

SPhos Pd G4 = diciclohexil-[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]fosfano;ácido metanosulfónico;N-metil-2-fenilanilina;paladio

SPM32 = sílice de sulfuro de 3-mercaptopropil-etilo

TBAB = bromuro de tetrabutilamonio

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

tBuXPhos 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

tBuXPhos Pd G3 = [(2-di-*terc*-butilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paladio(II) metanosulfonato

tBuXPhos Pd G4 = metanosulfonato(2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-metilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) diclorometano

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

THP = tetrahidropirano

TMSI = yodotrimetilsilano

XantPhos Pd G3 = [(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2′-amino-1,1′-

bifenil)]paladio(II) metanosulfonato

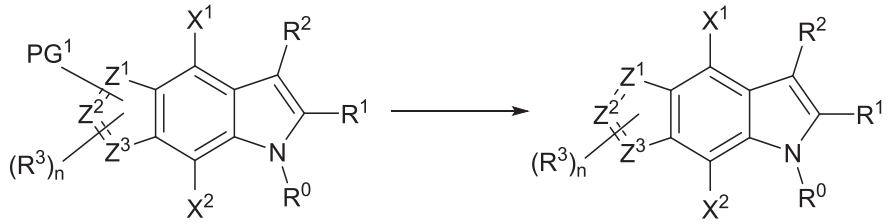
XPhos Pd G1 = cloruro de (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil)]paladio(II) o cloruro de (XPhos) paladio(II) fenetilamina

XPhos Pd G3 = (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato

En algunas modalidades, los procesos para preparar compuestos de la Fórmula **I**, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos o tautómeros, o derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, comprenden las reacciones ilustradas en los Esquemas 1-9 a continuación:

El Esquema 1 proporciona métodos para la preparación de compuestos de la Fórmula **I,** tautómeros, sales o derivados de estos, a partir de un compuesto de la Fórmula **1-1,** en donde las variables $X^1$, $X^2$ $R^0$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $Z^1$, $Z^2$, $Z^3$, y n se definen como se indicó anteriormente en la Fórmula I. Cuando al menos uno de $Z^1$, $Z^2$, o $Z^3$ es un átomo de nitrógeno, se usa un grupo protector ($PG^1$). En algunas modalidades, $PG^1$ se selecciona de p-toluenosulfonamida (Tosilo), pivaloilo (Piv), trimetilsilil etoximetilo (SEM), tetrahidropiranilo (THP), fenilsulfonilo, carbamato de bencilo (Cbz), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), carbamato de t-butilo (Boc), aliloxicarbamato (Alloc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (FMOC), metoximetilo (MOM), benciloximetilo (BOM), 2-metoxietoxietilo (MEM), trifluoroacetamida o cualquier otro grupo protector adecuado. Es posible usar cualquier condición adecuada conocida en la técnica, tal como aquellas para una reacción de desprotección de un átomo de nitrógeno, para la preparación de los compuestos de la Fórmula **I** a partir de los compuestos de la Fórmula **1-1**. En algunas modalidades, la reacción ilustrada en el Esquema 1 se realiza en presencia de una base, tal como un hidróxido metálico (por ejemplo, una solución acuosa de NaOH o KOH). La reacción puede realizarse a una temperatura elevada (por ejemplo, 60 °C). Es posible usar una mezcla de solventes tales como MeOH y THF. Es posible usar condiciones alternativas conocidas en la técnica como adecuadas para la desprotección de $PG^1$.

**Esquema 1**

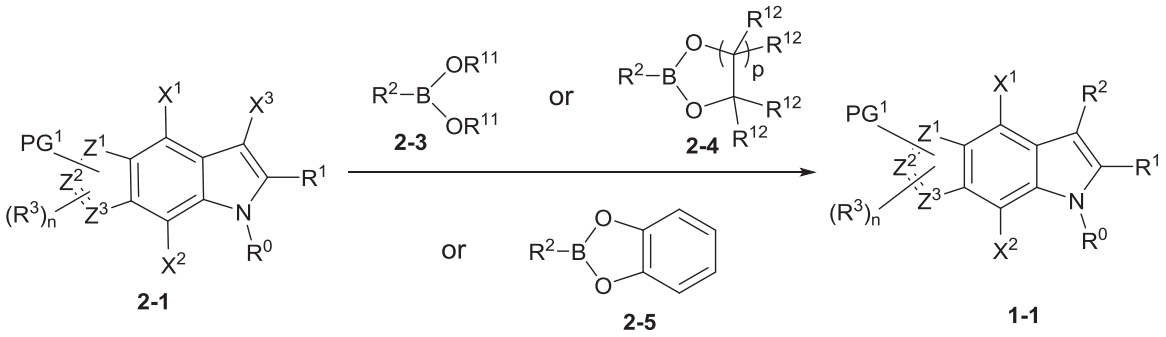



**1-1** **(I)**

En algunas modalidades, tal como se muestra en el Esquema 2, los procesos para la preparación de los compuestos de la Fórmula **1-1,** comprenden hacer reaccionar un

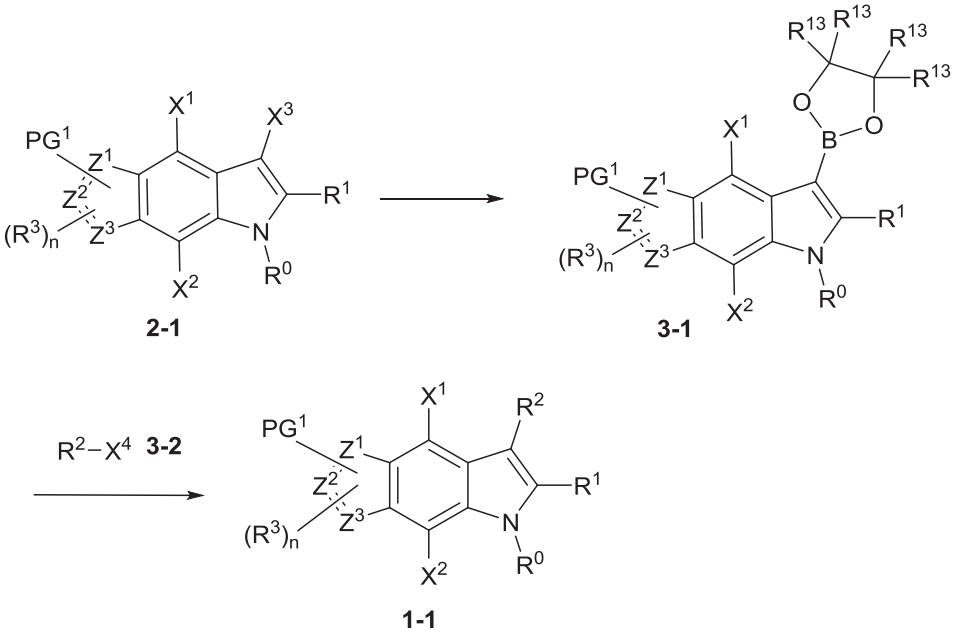
compuesto de la Fórmula **2-1,** (en donde $X^1$, $X^2$ $R^0$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $Z^1$, $Z^2$, $Z^3$, y n se definen tal como se indicó anteriormente en la Fórmula **I.**), con un ácido o éster borónico de la Fórmula **2-3,** un éster borónico de la Fórmula **2-4**, o un éster borónico de la Fórmula **2-5.** $R^{11}$ puede ser hidrógeno o un alquilo adecuado tal como Me, Et, propilo, isopropilo, o isobutilo. Cada $R^{12}$ puede ser, independientemente, hidrógeno, metilo, o cualquier otro grupo alquilo adecuado. $X^3$ es cualquier haluro adecuado (por ejemplo, I, Br o Cl). La variable p puede ser 1 o 2. En algunas modalidades, las reacciones que generan un compuesto **1-1** se realizan en presencia de cualquier reactivo de acoplamiento adecuado, tal como un catalizador de paladio (por ejemplo, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, o XPhos Pd G3) en presencia de una base ($Na_2CO_3$, $Cs_2CO_3$, $K_3PO_4$). En algunas modalidades, la reacción puede realizarse en un solvente polar (1,4-dioxano) en presencia de calor agregado (> 80 °C)

**Esquema 2**




El Esquema 3 se refiere a un proceso adicional para la preparación de compuestos de la Fórmula **1-1** a partir de compuestos de la Fórmula **2-1**, en donde las variables ilustradas en el Esquema 3 se definen tal como se indicó anteriormente**.** $R^{13}$ es un átomo de hidrógeno o cualquier grupo alquilo adecuado (por ejemplo, Me, Et). $X^4$ es cualquier halógeno adecuado (por ejemplo, I, Br, o Cl). Un compuesto de la Fórmula **3-1** puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula **2-1** mediante el uso de cualquier condición adecuada para la formación de un éster de boronato a partir de un haluro de arilo. En algunas modalidades, puede usarse 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de un catalizador (por ejemplo, $Pd(dppf)Cl_2$) y una base orgánica (trietilamina). Un compuesto de la Fórmula **3-1** puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **1-1** a través de una reacción de acoplamiento cruzado con un haluro de la Fórmula **3-2,** en presencia de un catalizador y una base adecuados. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción de acoplamiento se realiza en presencia de un catalizador tal como $Pd(dppf)Cl_2$, una base (por ejemplo, $Na_2CO_3$). La reacción puede realizarse en un solvente polar (1,4-dioxano), a temperatura elevada (por ejemplo, > 90 °C).

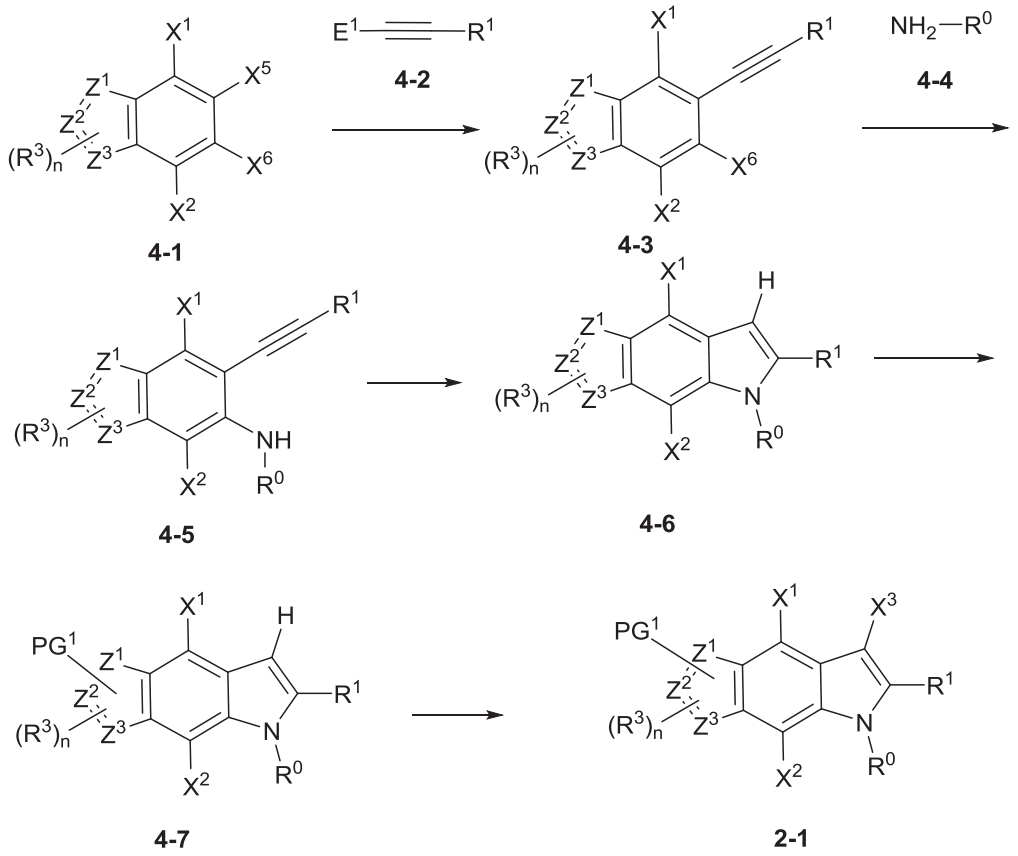
**Esquema 3**



El Esquema 4 proporciona procesos para la preparación de compuestos de la Fórmula **2-1**. $X^5$ y $X^6$ son cualquier halógeno adecuado (por ejemplo, Cl, Br o I). $E^1$ es hidrógeno, $SiMe_3$ o $SnBu_4$. Todas las otras variables son como se definieron anteriormente. Los compuestos de la Fórmula **2-1** pueden usarse en el esquema 2 y el esquema 3 anterior. Es posible usar cualquier condición adecuada conocida en la técnica para el acoplamiento de alquino (por ejemplo, acoplamiento de Sonagashira) para preparar un compuesto de la Fórmula **4-3** a partir de un compuesto de la Fórmula **2-1** y alquino de la Fórmula **4-2**. 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 adicionales, pueden estar presentes KOH o CsF. Los compuestos de la Fórmula **4-3** y las aminas de la Fórmula **4-4** pueden convertirse en compuestos de la Fórmula **4-5** mediante el uso de cualquier condición de acoplamiento de aminas conocida en la técnica. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de un catalizador (por ejemplo, BrettPhos Pd G1, tBuXPhos Pd G1, BrettPhos Pd G4 o tBuXPhos Pd G1). La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada (por ejemplo, NaOtBu), y un solvente tal como THF, tBuOH o etanol. En algunas modalidades, la reacción puede realizarse con calor agregado (70 °C). Un compuesto de la Fórmula **4-5** puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **4-6** mediante el uso de cualquier condición adecuada para la reacción intramolecular de una amina con un alquino. La reacción puede realizarse en presencia de un solvente polar (DMSO, EtOH o AcOH) con calor agregado (por ejemplo, 60 °C o 150 °C). En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de CuI. Es posible usar cualquier condición adecuada conocida por los expertos en la técnica, tal como aquellas usadas para la protección de un átomo de nitrógeno, para generar un compuesto de la Fórmula **4-7** a partir de compuestos de la Fórmula **4-6**. En algunas modalidades, la reacción

se realiza en presencia de cloruro de pivaloilo (Piv-Cl) o cloruro de p-toluenosulfonilo (Ts-Cl). La reacción puede realizarse en presencia de una base (por ejemplo, KOtBu). Puede usarse un agente de halogenación adecuado (por ejemplo, N-yodosuccinimida) en la conversión de un compuesto de la Fórmula **4-7** en un compuesto de la Fórmula **2-1**.

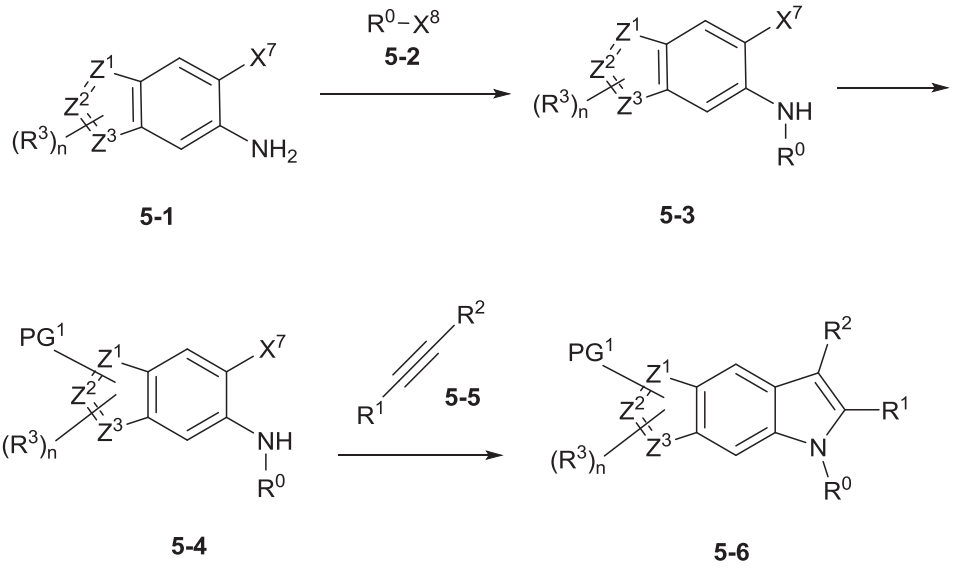
**Esquema 4**




El Esquema 5 proporciona un proceso para preparar compuestos de la Fórmula **5-6** a partir de compuestos de la Fórmula **5-1**. $X^7$ es cualquier halógeno adecuado (por ejemplo, Cl, Br o I). $X^8$ es un halógeno adecuado (por ejemplo, Cl, Br o I). Otras variables se definen como en la Fórmula **I.** Los compuestos de la Fórmula **5-6** pueden usarse como un compuesto de la Fórmula **1-1** en el esquema 1. Un compuesto de la Fórmula **5-3** puede prepararse al hacer reaccionar compuesto de la Fórmula **5-1** y compuesto de la Fórmula **5-2**. La reacción puede realizarse en presencia de un sistema de catalizadores (por ejemplo, tBuXPhos Pd G4) y una base (por ejemplo, NaOtBu). La reacción puede realizarse en un solvente tal como tBuOH. Los compuestos de la Fórmula **5-4** pueden prepararse a partir de compuestos de la Fórmula **5-3** mediante el uso de cualquier reactivo adecuado para la protección de un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, puede usarse cloruro de pivaloilo (Piv-Cl) en presencia de una base (por ejemplo, KOtBu). Los compuestos de la Fórmula **5-6** pueden prepararse al hacer reaccionar compuestos de la Fórmula **5-4** con alquinos de la Fórmula **5-5** 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 agregado (110 °C).

**Esquema 5**

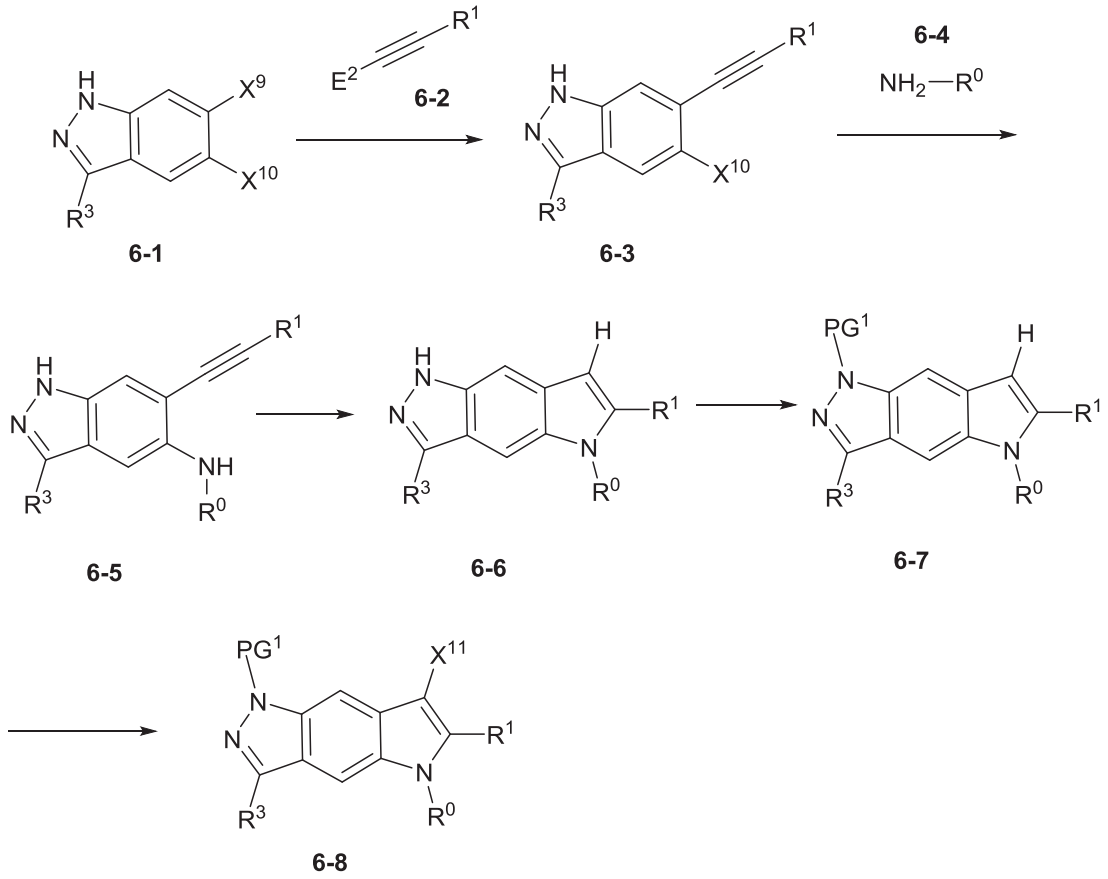



El Esquema 6 ilustra procesos para la preparación de compuestos de la Fórmula **6-8**. Los compuestos de la Fórmula **6-8** pueden usarse como un compuesto de la Fórmula **2-1** anterior. $X^9$ y $X^{10}$ se seleccionan, independientemente, de halógenos (por ejemplo, Cl, Br o I). $X^{11}$ es un halógeno (por ejemplo, Br o I). $E^2$ es un átomo de hidrógeno, $SnBu_4$ o $SiMe_3$. Todas las otras variables son como se definieron en la Fórmula **I**.

Los compuestos de la Fórmula **6-1** pueden acoplarse con alquinos de la Fórmula **6-2** mediante el uso de cualquier condición adecuada conocida por los expertos en la técnica para el acoplamiento de haluro de arilo a alquino (por ejemplo, acoplamiento 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, pueden usarse bases tales como KOH o CsF. Es posible usar cualquier condición adecuada, tales como aquellas para realizar reacciones de aminación, para hacer reaccionar los compuestos de la Fórmula **6-3** y las aminas de la Fórmula **6-4** para proporcionar un compuesto de la Fórmula **6-5**. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en presencia de un catalizador (por ejemplo, BrettPhos Pd G1, tBuXPhos Pd G1, BrettPhos Pd G4 o tBuXPhos Pd G1), una base adecuada (por ejemplo, NaOtBu), y un solvente tal como THF, tBuOH o etanol. En algunas modalidades, la reacción puede realizarse con calor agregado (70 °C). Los compuestos de la Fórmula **6-6** pueden prepararse a partir de compuestos de la Fórmula **6-5** mediante el uso de cualquier condición adecuada para la adición intramolecular de una amina a un alquino. En algunas modalidades, la reacción puede realizarse al calentar un compuesto de la Fórmula **6-5** en un solvente adecuado (por ejemplo, DMSO a 150 °C). En una modalidad alternativa, los compuestos de la Fórmula **6-5**

pueden calentarse (60 °C) en un solvente tal como EtOH, en presencia de AcOH. Los compuestos de la Fórmula **6-7** pueden prepararse a partir de **6-6** mediante el uso de un reactivo de grupo protector adecuado. Por ejemplo, pueden 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 la Fórmula **6-8** pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de la Fórmula **6-7** con un agente de halogenación (por ejemplo, N-yodosuccinimida o N-bromosuccinimida) en un solvente tal como diclorometano.

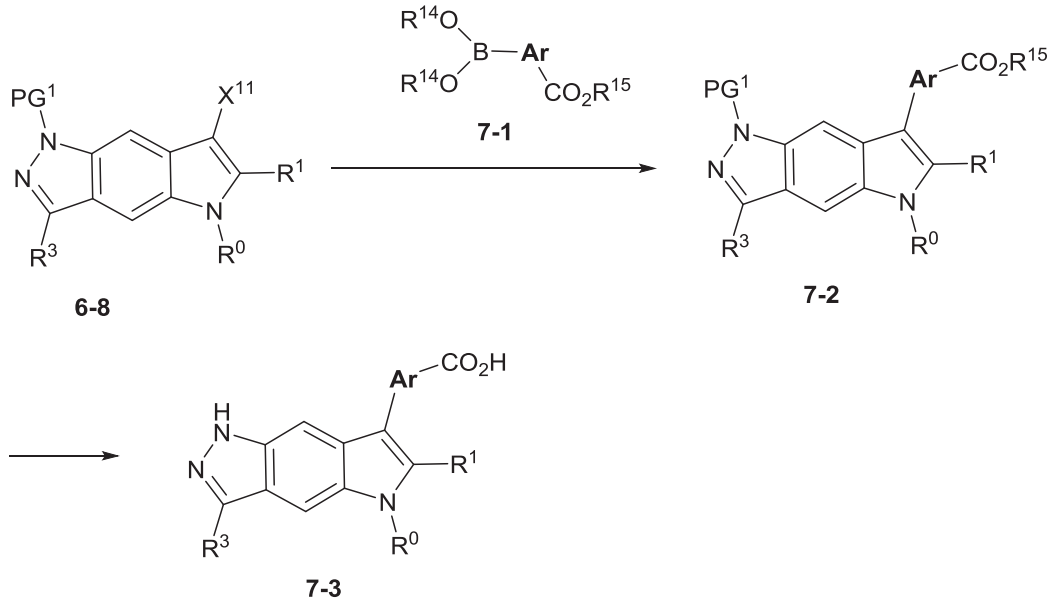
**Esquema 6**




El Esquema 7 proporciona procesos para la preparación de compuestos de la Fórmula **7-3**. $X^{11}$ es un haluro adecuado (por ejemplo, Cl, Br, I). $R^{14}$ es un átomo de hidrógeno o cualquier grupo alquilo adecuado (por ejemplo, Me o Et). Los grupos $R^{14}$ también pueden enlazarse a través de un enlace simple carbono-carbono para formar un éster de boronato cíclico. $R^{15}$ es cualquier alquilo adecuado (por ejemplo, Me o Et). Ar es cualquier grupo aromático de 5 o 6 miembros adecuado, de modo que un compuesto de la Fórmula **7-3** también pueda ser un compuesto de la Fórmula **I**. Es posible usar cualquier condición adecuada conocida por los expertos en la técnica para el acoplamiento de un compuesto de la Fórmula **6-8** con un ácido borónico o un éster borónico de la Fórmula **7-1**. En algunas modalidades, la reacción de acoplamiento se realiza en presencia de un catalizador a base de paladio (por ejemplo,

$Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, XPhos Pd G3, o $Pd_2(dba)_3$) y una base (por ejemplo, $Na_2CO_3$ o $K_3PO_4$). La reacción puede realizarse en un solvente polar (1,4-dioxano o DMF), a temperatura elevada (por ejemplo, 70 °C). Puede usarse cualquier reactivo adecuado conocido en la técnica, tales como aquellos adecuados para la hidrólisis de un éster y adecuados para la remoción de un grupo protector $PG^1$ de un átomo de nitrógeno, para preparar los compuestos de la Fórmula **7-3** a partir de compuestos de la Fórmula **7-2**. En algunas modalidades, puede usarse una solución acuosa de una base (por ejemplo, NaOH o KOH) en un solvente polar (por ejemplo, una mezcla de THF y MeOH). La reacción puede realizarse con calor agregado (por ejemplo, 55 °C). En modalidades alternativas, la reacción puede realizarse en presencia de una amina (por ejemplo, piperidina).

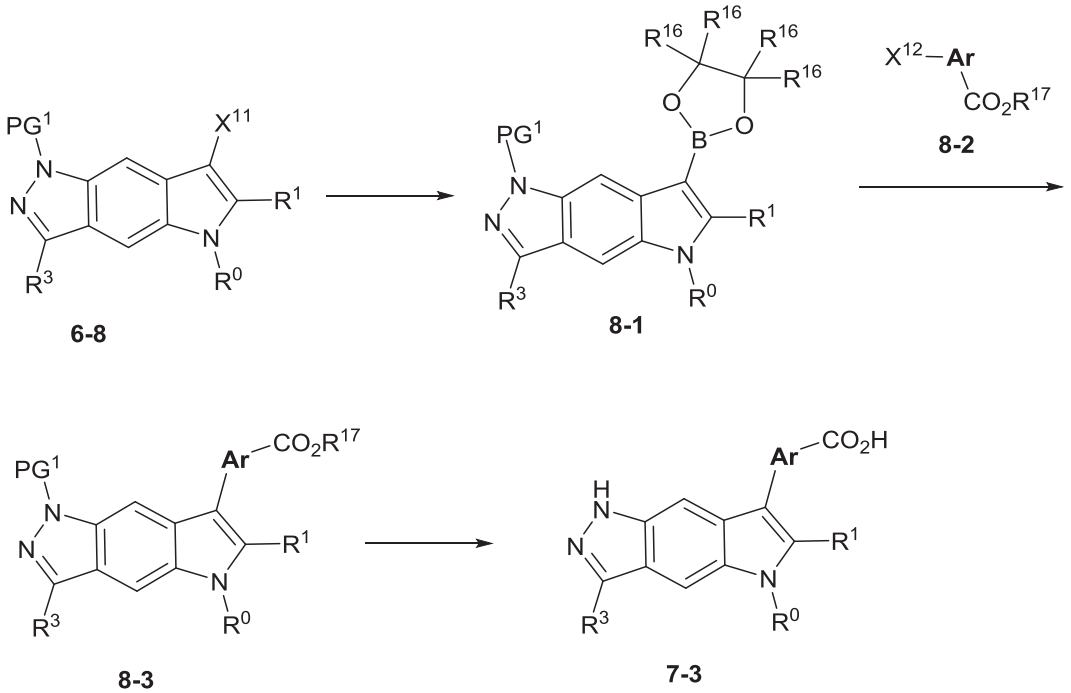
**Esquema 7**




El Esquema 8 muestra un proceso alternativo para la preparación de compuestos de la Fórmula **7-3** a partir de **6-8**. $X^{11}$ es un haluro adecuado (por ejemplo, Cl, Br, I). $R^{16}$ es cualquier alquilo adecuado (por ejemplo, Me). $X^{12}$ es cualquier haluro adecuado (por ejemplo, Cl, Br, I). $R^{17}$ es cualquier alquilo adecuado que forma un grupo éster (por ejemplo, Me, Et, tBu). Un compuesto de la Fórmula **8-1** puede prepararse a partir de **7-3** mediante el uso de cualquier condición adecuada conocida por los expertos en la técnica para la preparación de ésteres borónicos. En algunas modalidades, puede usarse 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de un catalizador (por ejemplo, $Pd(dppf)Cl_2$) y una base orgánica (trietilamina). La reacción puede realizarse en un solvente tal como xileno con calor agregado (150 °C). Un compuesto de la Fórmula **8-1** puede reaccionar con un haluro de arilo de la Fórmula **8-2** mediante el uso de cualquier condición adecuada conocida por los expertos en la técnica, tales como aquellas para una reacción de acoplamiento de Suzuki. En algunas modalidades, se usa un catalizador tal como $Pd(dppf)Cl_2$. En algunas modalidades, la

reacción puede realizarse en presencia de una base (por ejemplo, $Na_2CO_3$) en un solvente polar (por ejemplo, 1,4-dioxano) a temperatura elevada (95 °C). Es posible usar cualquier condición adecuada para la hidrólisis de un éster, y la remoción de un grupo protector de nitrógeno, en la conversión de compuestos de la Fórmula **8-3** en compuestos de la Fórmula **7-3**. En algunas modalidades, puede usarse una solución acuosa de una base (por ejemplo, NaOH o KOH) en un solvente polar (por ejemplo, una mezcla de THF y MeOH). La reacción puede realizarse con calor agregado (por ejemplo, 55 °C). En modalidades alternativas, la reacción puede realizarse en presencia de una amina (por ejemplo, piperidina).

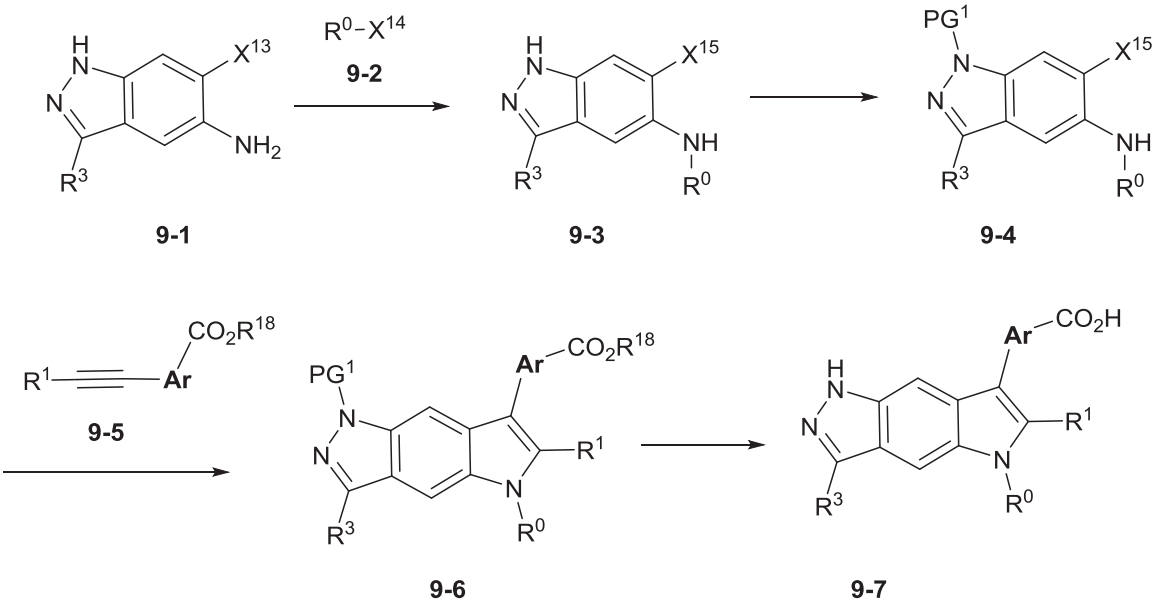
**Esquema 8**




El Esquema 9 ilustra un proceso alternativo para la preparación de compuestos de la Fórmula **7-3**. $X^{13}$ es cualquier halógeno adecuado (por ejemplo, I, Br o Cl). $X^{14}$ es cualquier halógeno adecuado (por ejemplo, I, Br o Cl). $R^{18}$ es cualquier grupo alquilo adecuado que forma un éster (por ejemplo, Me o Et). Las otras variables son tal como se definieron en la Fórmula **I**. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula **9-3** puede prepararse mediante la reacción de los compuestos de la Fórmula **9-1** con compuestos de la Fórmula **9-2**. Es posible usar cualquier condición adecuada para el acoplamiento de una amina y un haluro de arilo. Por ejemplo, puede usarse un sistema catalizador de paladio (por ejemplo, tBuXPhos Pd G4) y una base (por ejemplo, NaOtBu). Los compuestos de la Fórmula **9-4** pueden prepararse a partir de **9-3** mediante el uso de cualquier reactivo adecuado para la protección de un átomo de nitrógeno. Un compuesto de la Fórmula **9-4** puede reaccionar con un alquino de la Fórmula **9-5** en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula **9-6.** Por ejemplo, en presencia de un sistema catalizador (por ejemplo, $Pd(P_tBu_3)_2$,

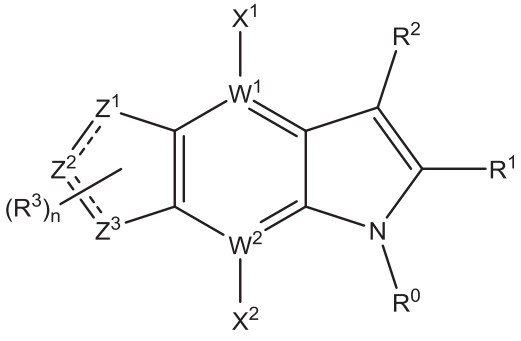
o $Pd(OAc)_2$ con un ligando tal como DTBPF). En algunas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo, *N*-metildiciclohexilamina, $KHCO_3$ o $K_2CO_3$). Un compuesto de la Fórmula **7-3** puede prepararse a partir de **9-6** mediante el uso de cualquier condición adecuada para la remoción de un grupo protector de nitrógeno tal como $PG^1$, y la hidrólisis simultánea de un grupo éster. Por ejemplo, en algunas modalidades, la reacción puede realizarse en presencia de una base (por ejemplo, NaOH, KOH o NaOH y piperidina). La reacción puede realizarse en un solvente polar (THF, MeOH, EtOH, agua) con calor agregado (70 °C).

**Esquema 9**




Las modalidades ilustrativas no taxativas incluyen:

1. Un compuesto de la fórmula (**I**):



(**I**),

un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y/o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores;

en donde:

(i) **$R^0$** se selecciona 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 14 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^A}$;

en donde cada $\mathbf{R^A}$ se selecciona, independientemente, de halógenos, ciano, hidroxi, tiol, ácido sulfónico, sulfonamida, sulfinamida, amino, amida, ácido carboxílico, anillos aromáticos de 5 a 10 miembros, y grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

en donde el átomo de nitrógeno de la amida en la amida de $R^A$ está opcionalmente sustituido con un grupo heterociclilo que está opcionalmente sustituido, además, con oxo,

en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan de alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, alquilsulfinamida, aminoalquilo y alquilamida,

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, grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y metoxi, y

en donde un grupo $\mathbf{R^A}$ está opcionalmente enlazado a un grupo $\mathbf{R^B}$ en un grupo $\mathbf{R^2}$;

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

(a) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

cianoalquilo,

hidroxi,

alquilsulfonilo, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(c) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos o tioalquilo cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

cianoalquilo;

sulfona,

sulfonamida,

hidroxi, y

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

(d) grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, opcionalmente sustituidos con grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales o ramificados;

(e) grupos aminosulfonilo, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

(f) grupos alquilsulfonilamino $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos; y

(g) grupos de óxido de fosfina, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

(h) grupos trialquilsililo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

(i) alquilamida $C_1$-$C_6$;

(iii) $\mathbf{R^2}$ se selecciona de anillos hetereocíclicos de 5 y 6 miembros (opcionalmente sustituidos con oxo y/o grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales y ramificados) y anillos aromáticos de 5 a 6 miembros que comprenden 0-4 heteroátomos seleccionados de O, N, y S, en donde el anillo aromático de 5 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $\mathbf{R^B}$ y el anillo aromático de 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos $\mathbf{R^B}$, en donde los grupos $\mathbf{R^B}$ se seleccionan, independientemente, de:

amidas, opcionalmente sustituidas con 1-3 grupos seleccionados de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos (opcionalmente sustituidos con heteroarilo), heterociclilo de 4 a 6 miembros (opcionalmente sustituido con oxo, grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, hidroxialquilo, amida, alquilsulfonilo, y acetamida); o en donde el átomo de nitrógeno de amida forma parte de un anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros (opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado y cíclico).

imidazolidina-2,4-diona,

heterociclilos, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados, independientemente, de oxo, acilo, y un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado y cíclico (que está opcionalmente sustituido, además, con 1-3 grupos seleccionados, independientemente, de oxo, hidroxi, y acilo),

ácido fosforoso opcionalmente esterificado con un grupo $C_1$-$C_6$ lineal,

ramificado o cíclico,

óxidos de dialquil($C_1$-$C_6$)fosfina,

ácidos alquil($C_1$-$C_6$)fosfínicos opcionalmente esterificados con un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

halógenos,

ciano,

hidroxi,

ácidos carboxílicos opcionalmente esterificados con un ácido urónico o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

oxo,

dihidroxilborilo,

anillos aromáticos de 5 y 6 miembros que comprenden 0-4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N, y S, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

hidroxi,

ácidos carboxílicos,

pirrolidin-2-ona,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

ácido sulfónico,

alquilsulfonamida,

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

grupos aminosulfonilo, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi,

ácido carboxílico,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, y

amida,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,
hidroxi,
ácido carboxílico,
grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y
grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y
grupos tetrazolilo que están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados de
halógenos,
hidroxi,
ácido carboxílico,
grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y
grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

en donde 2 hidrógenos adyacentes en el anillo aromático de 5 o 6 miembros puede reemplazarse por uniones a un segundo anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 0-4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N, y S para formar un grupo **$R^2$** bicíclico que está opcionalmente sustituido con 1-6 grupos $R^B$;

(iv) **$X^1$** y **$X^2$** se seleccionan, 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 seleccionan, independientemente, de 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 seleccionados independientemente;

(v) cada uno de **$W^1$** y **$W^2$** se selecciona, independientemente, de C y N;

(vi) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre que no más de un ≡ sea un enlace doble;

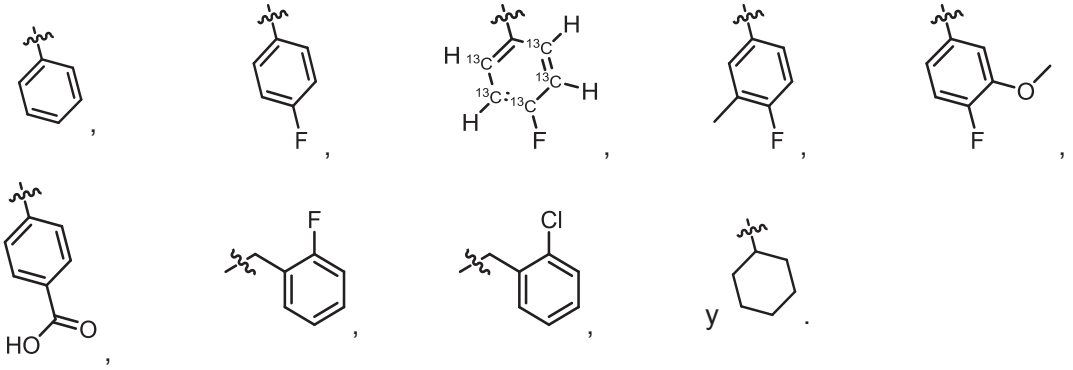
(vii) cada **$R^3$** se selecciona, independientemente, de hidrógeno, halógenos, ciano, grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales ramificados y cíclicos, y grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales ramificados y cíclicos, en donde los grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales ramificados y cíclicos y los grupos alcoxi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

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

(ix) **$Z^1$**, **$Z^2$**, y **$Z^3$** se seleccionan, 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, halógeno, 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 $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos y los grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógenos, grupos hidroxi y ácido carboxílico.

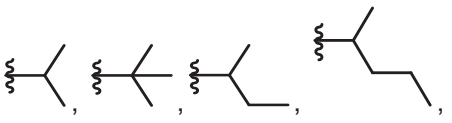
2. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde **$R^0$** se selecciona de anillos arilo y anillos heteroarilo, y grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de halógeno, ácido carboxílico, grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, anillos arilo y anillos heteroarilo.

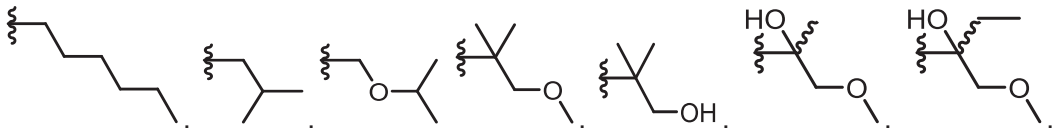
3. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1 o 2, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde **$R^0$** se selecciona de:

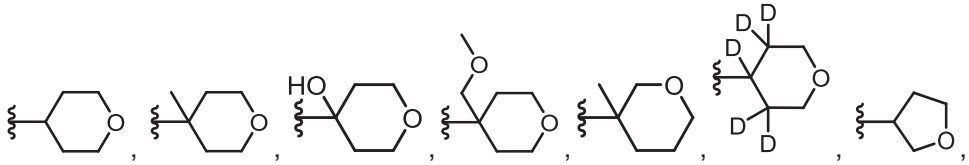


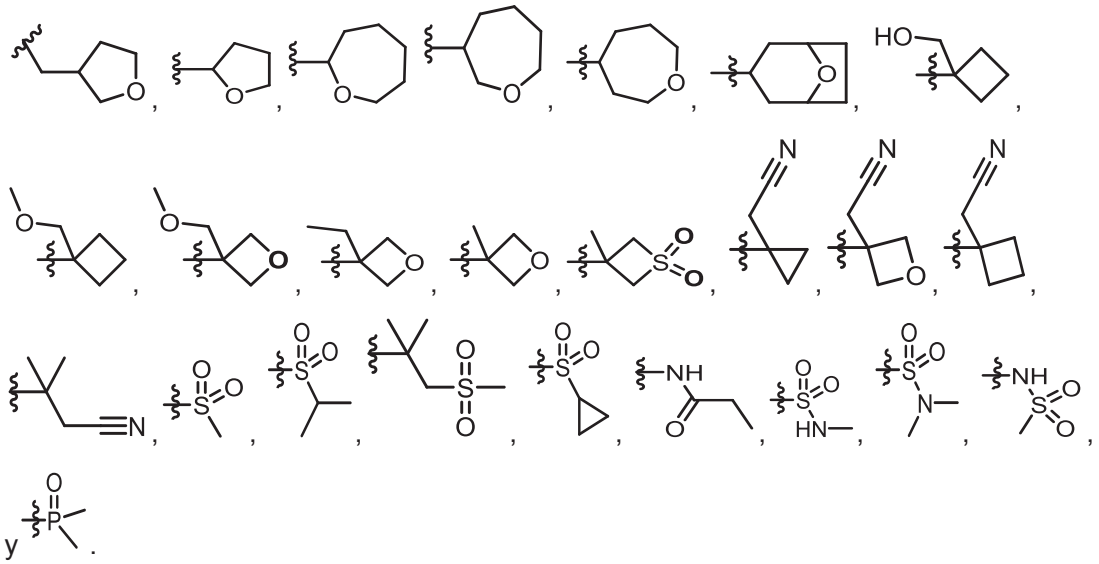

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 3, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde **$R^1$** se selecciona de:

hidrógeno, metilo, trimetilsililo, trifluorometilo,

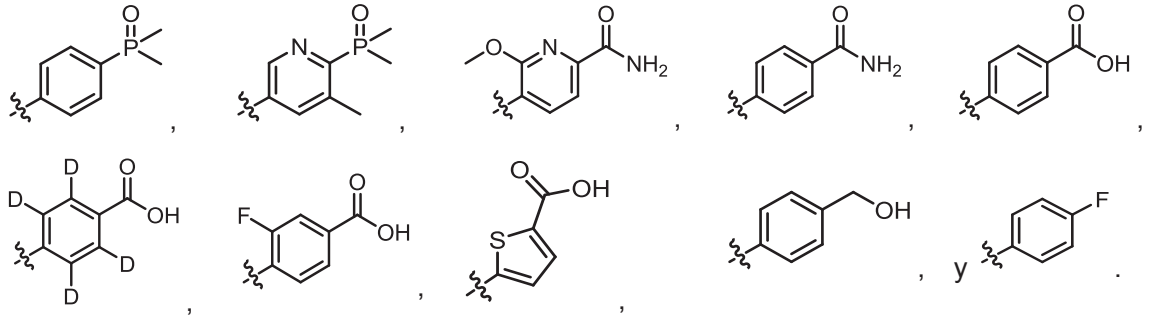






5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde **R²** se selecciona de:

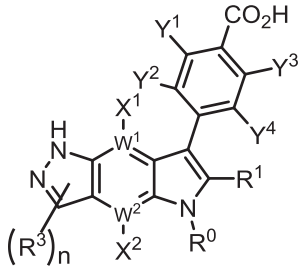


6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 5, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde dos de **Z¹**, **Z²**, y **Z³** son nitrógeno y el otro se selecciona de carbono y nitrógeno.

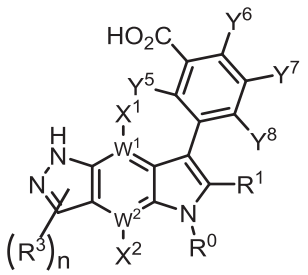
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde cada **R³** se selecciona, independientemente, de hidrógeno, deuterio, halógeno, grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, y grupos heterociclilo.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 7, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ se seleccionan, independientemente, de hidrógeno y halógeno.

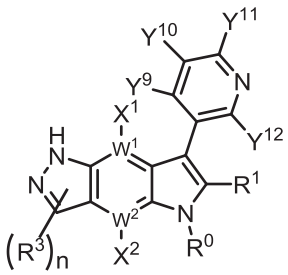
9. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de la Fórmula **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **I-G**, e **I-H**:



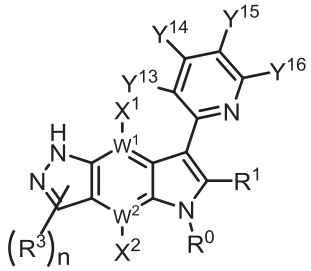
**I-A**



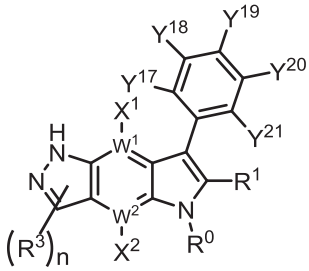
**I-B**



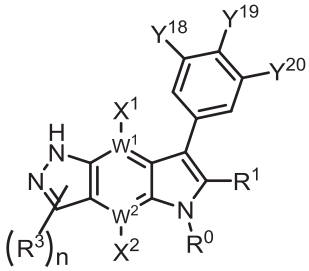
**I-C**



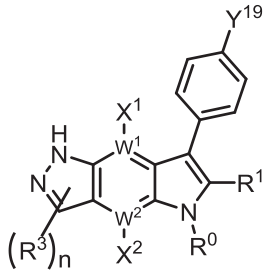
**I-D**



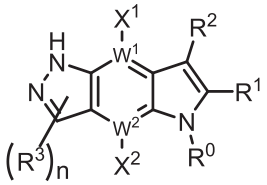
**I-E**



**I-F**



**I-G**



**I-H**

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

$\mathbf{R^0}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, y **n** están definidos para los compuestos de la Fórmula (**I**)

$\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, fluoro, o $\mathbf{X^1}$ es fluoro y $\mathbf{X^2}$ es hidrógeno, o $\mathbf{X^2}$ es fluoro y $\mathbf{X^1}$ es hidrógeno, o cada uno de $\mathbf{X^1}$ y $\mathbf{X^2}$ es hidrógeno,

cada uno de $\mathbf{W^1}$ y $\mathbf{W^2}$ se selecciona, independientemente, de C y N,

$Y^1$, $Y^2$, $Y^3$, e $Y^4$ se seleccionan, independientemente, de

hidrógeno,

ciano,

grupos halógeno,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

hidroxi,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

$Y^5$, $Y^6$, $Y^7$, e $Y^8$ se seleccionan, independientemente, de

hidrógeno,

grupos halógeno,

hidroxi,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes de halógenos seleccionados independientemente, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

$Y^9$, $Y^{10}$, $Y^{11}$, $Y^{12}$, $Y^{13}$, $Y^{14}$, $Y^{15}$, e $Y^{16}$ se seleccionan, independientemente, de

ácido carboxílico,

hidrógeno,

grupos halógeno,

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes de halógenos seleccionados independientemente, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

$Y^{17}$, $Y^{18}$, $Y^{19}$, $Y^{20}$, e $Y^{21}$ se seleccionan, independientemente, de

hidrógeno,

ácido carboxílico,

grupos halógeno,

ciano,

hidroxi,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

ácido carboxílico,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con un grupo de ácido carboxílico,

dihidroxiborilo,

ácido sulfónico,

ácido carboxílico opcionalmente esterificado con un ácido urónico,

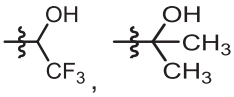
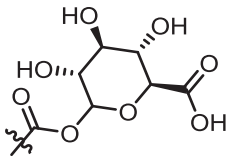
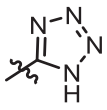
grupos tetrazolilo,

grupos aminosulfonilo, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

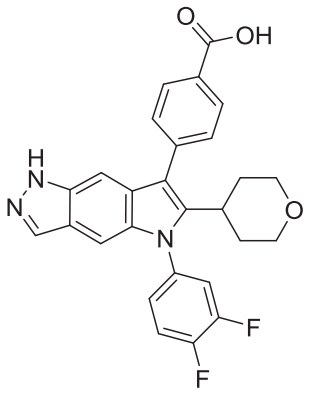
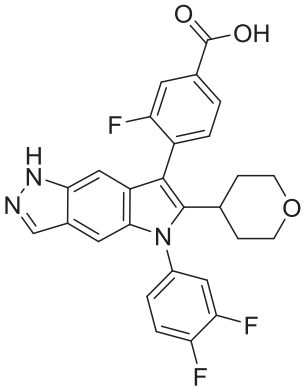
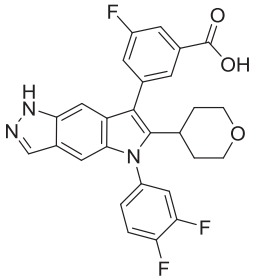
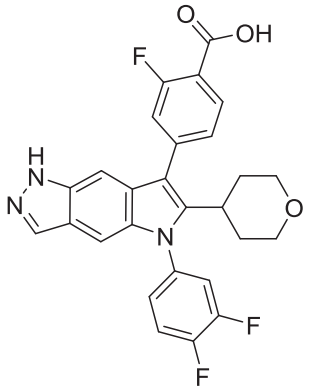
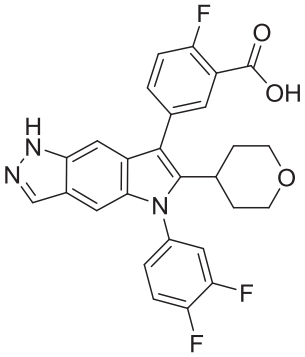
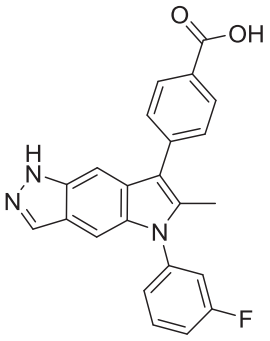
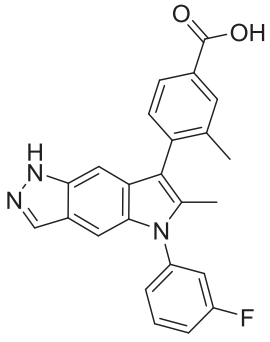
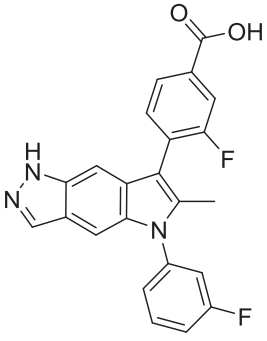
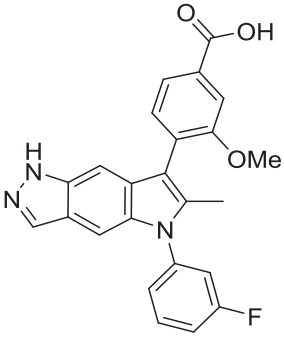
grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

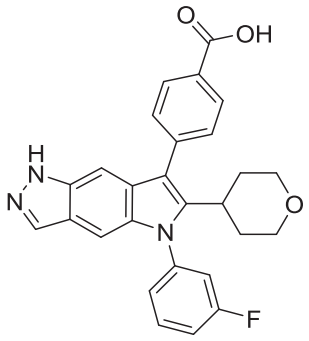
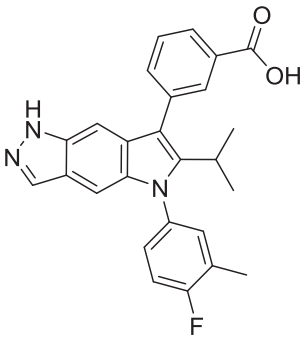
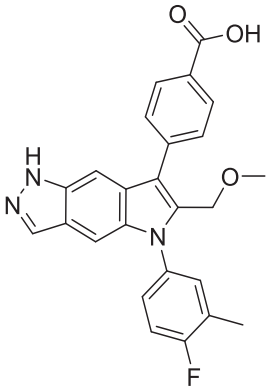
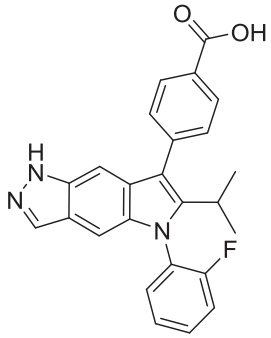
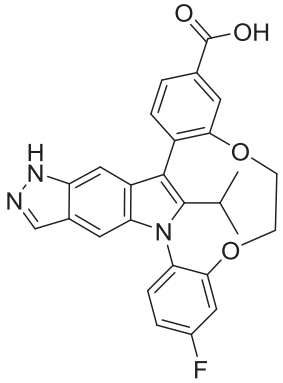
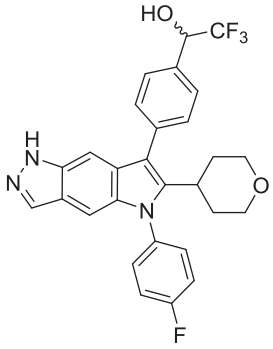
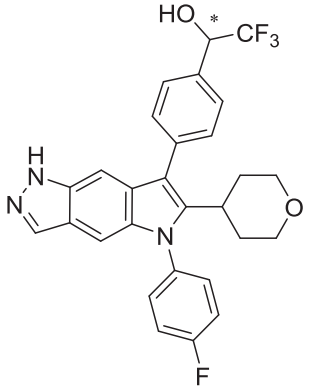
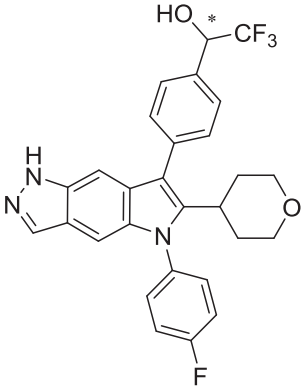
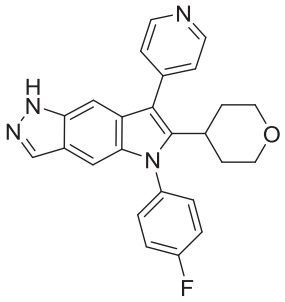
grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos

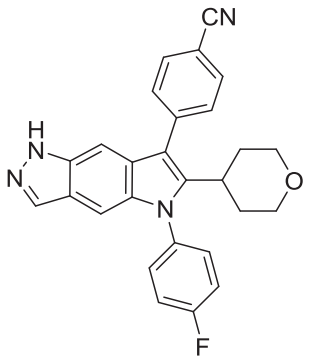
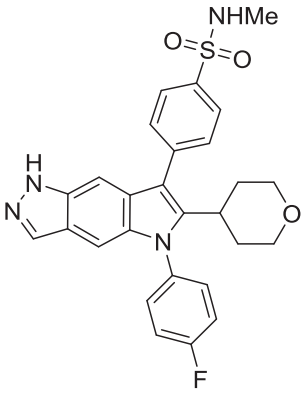
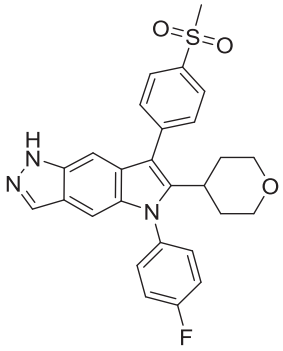
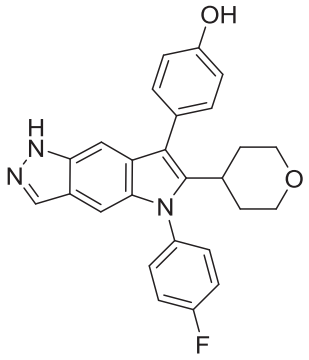
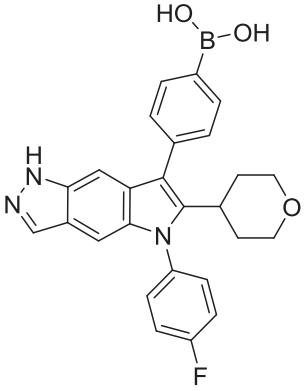
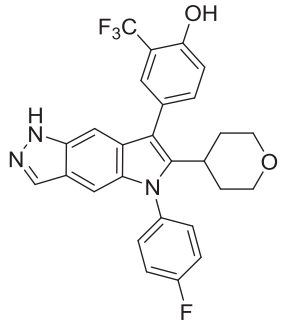
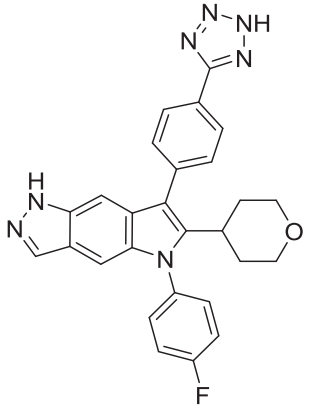
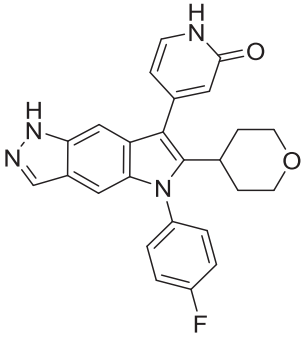
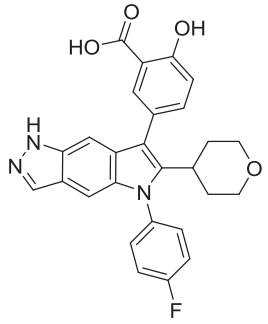
con la condición de que, en la Fórmula **I-E**, al menos uno de $\mathbf{Y^{17}}$, $\mathbf{Y^{18}}$, $\mathbf{Y^{19}}$, $\mathbf{Y^{20}}$, e $\mathbf{Y^{21}}$ es hidrógeno.

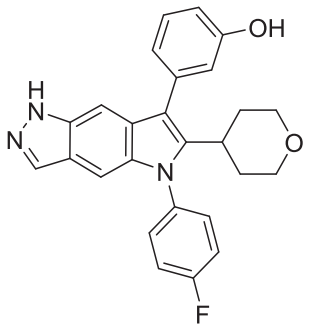
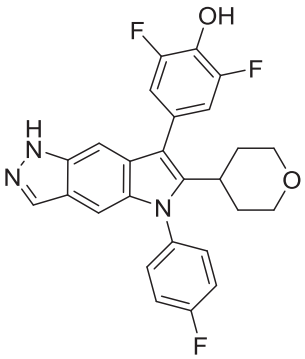
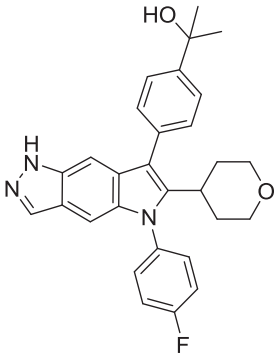
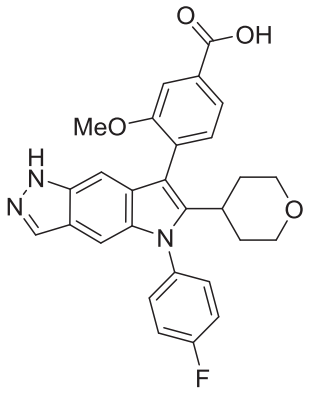
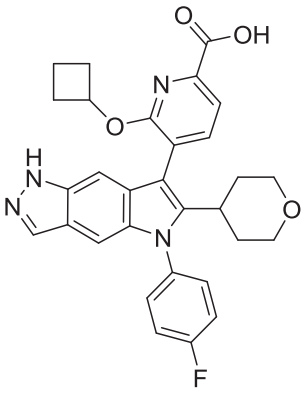
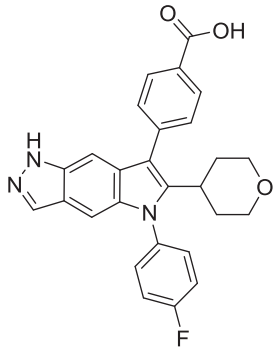
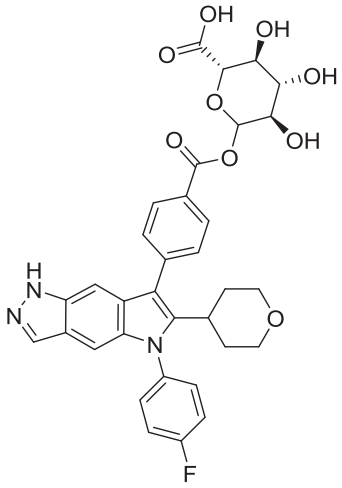
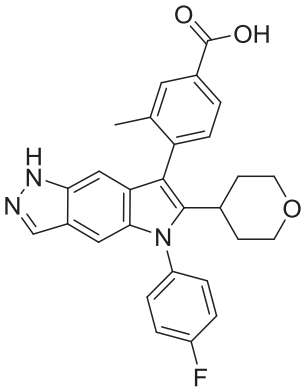
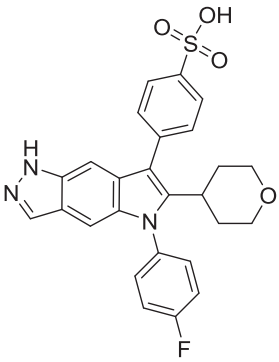
10. El compuesto de acuerdo con la modalidad 9, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde uno o más de $\mathbf{Y^{17}}$, $\mathbf{Y^{18}}$, $\mathbf{Y^{19}}$, $\mathbf{Y^{20}}$, y $\mathbf{Y^{21}}$ se selecciona de metilo, metoxi, ciano, flúor, hidroxi, $-CF_3$, $-B(OH)_2$, $-SO_2NHMe$, $-SO_2Me$, $-SO_2H$, $-CH_2CO_2H$,  , ,  , y  .

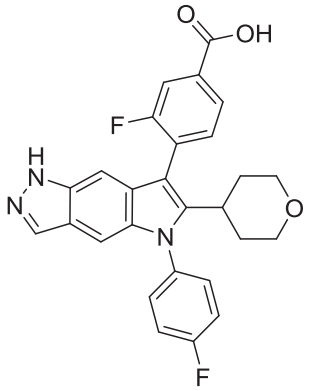
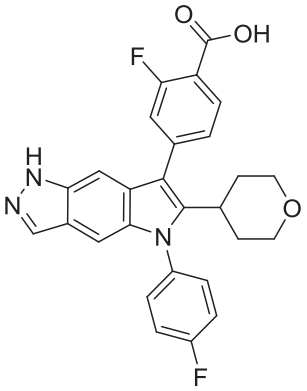
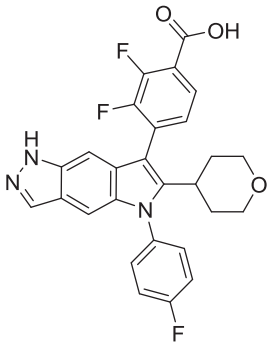
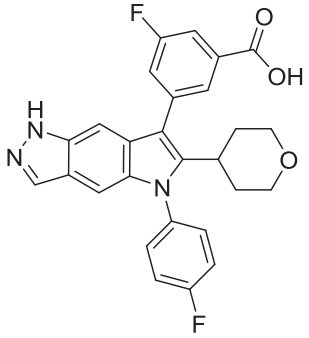
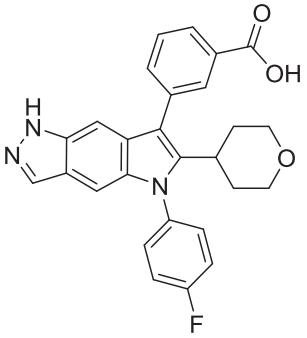
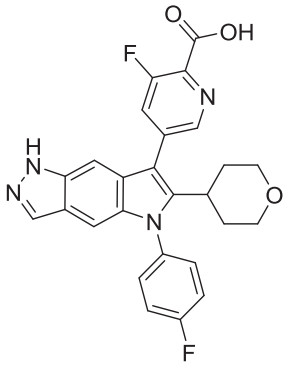
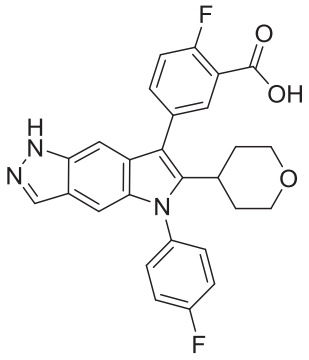
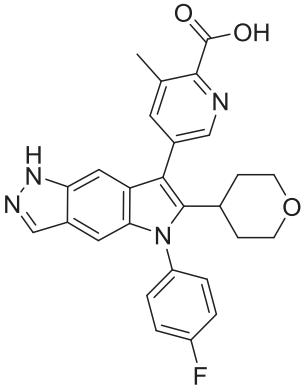
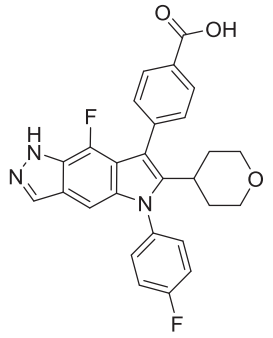
11. Un compuesto seleccionado de:

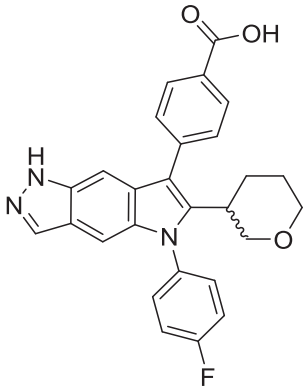
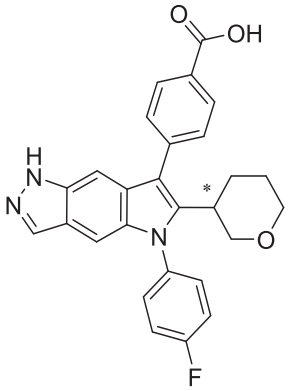
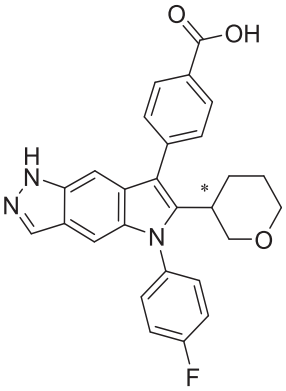
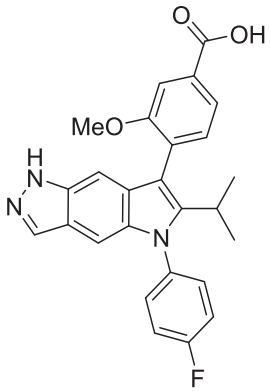
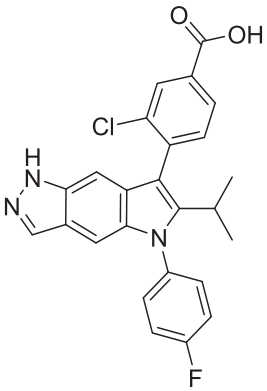
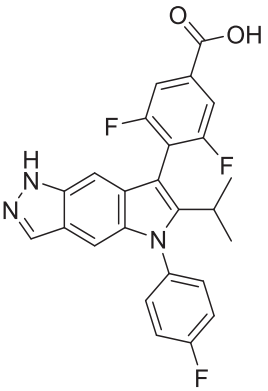
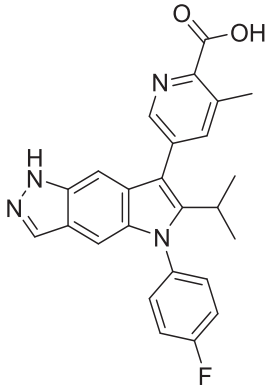
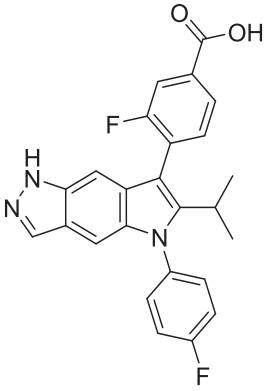
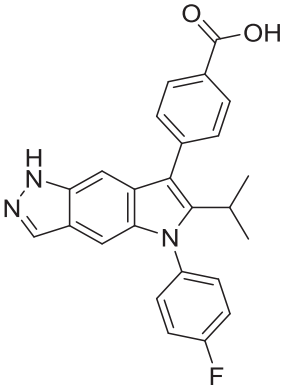
| 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **4** | **5** | **6** |
|  |  |  |
| **7** | **8** | **9** |
|  |  |  |

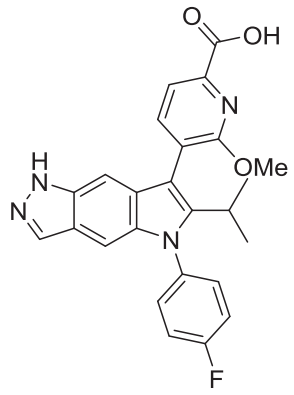
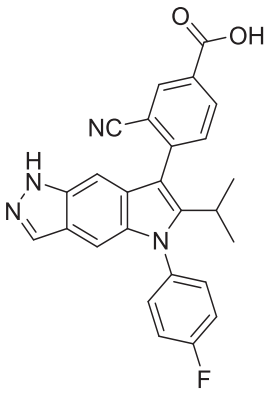
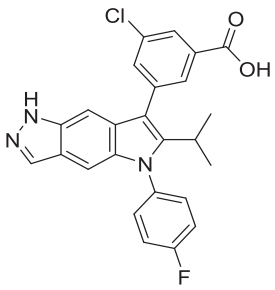
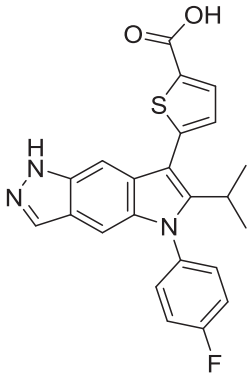
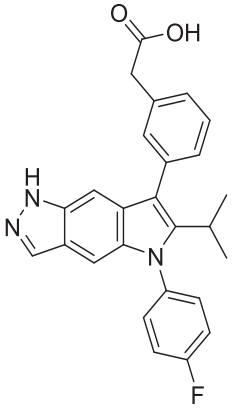
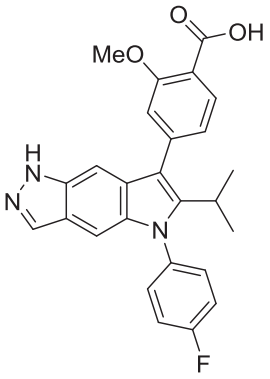
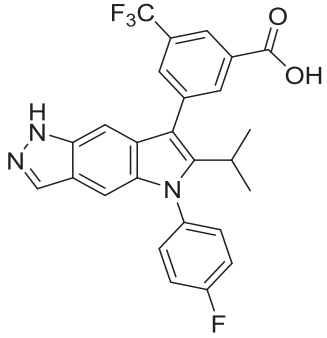
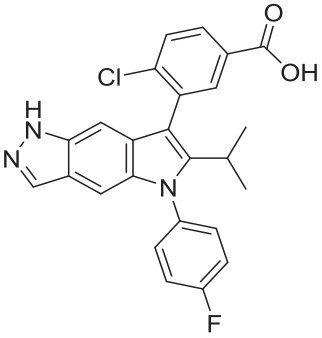
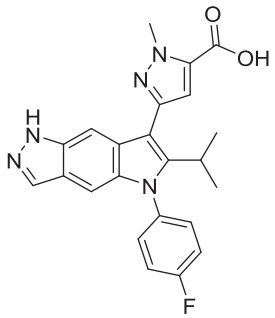
| 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **13** | **14** | **15** |
|  |  |  |
| **16** | **17** | **18** |
|  |  |  |

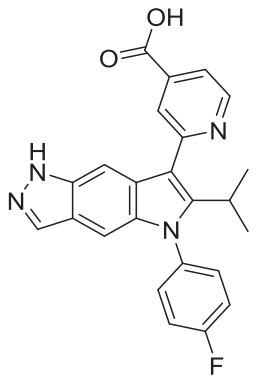
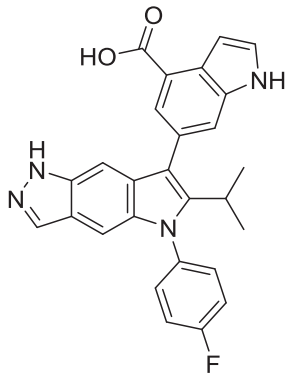
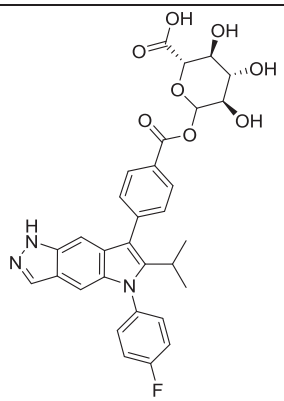
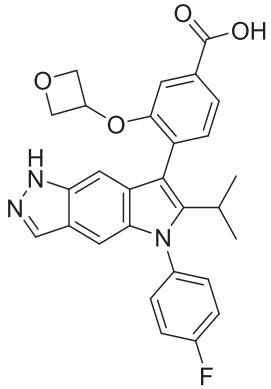
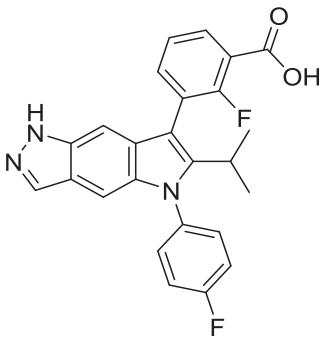
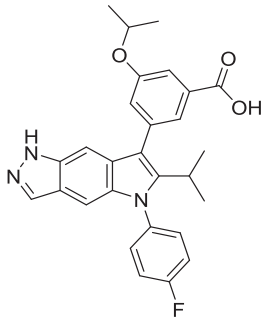
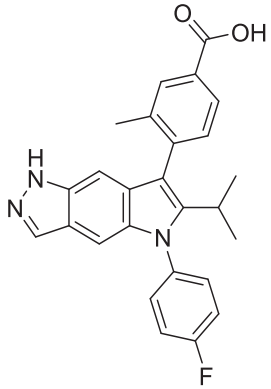
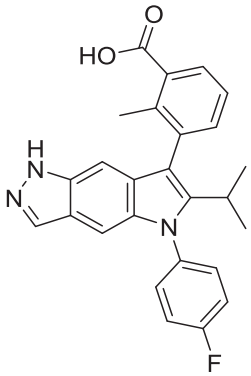
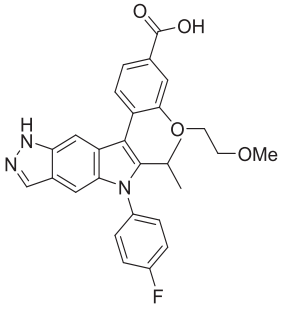
| 19 | 20 | 21 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **22** | **23** | **24** |
|  |  |  |
| **25** | **26** | **27** |
|  |  |  |

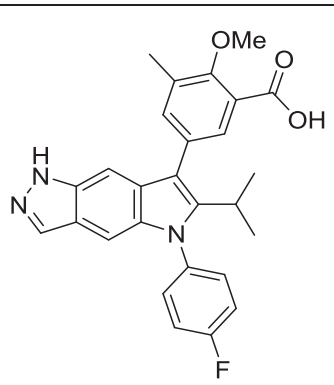
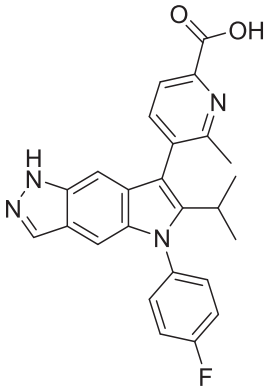
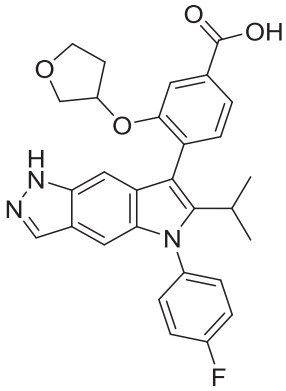
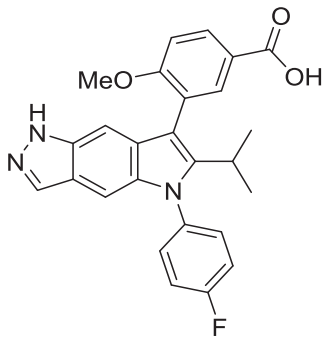
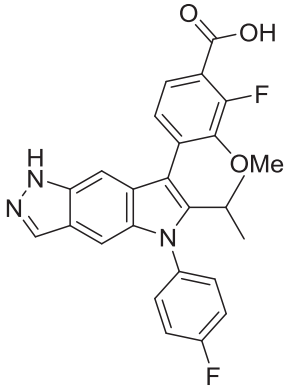
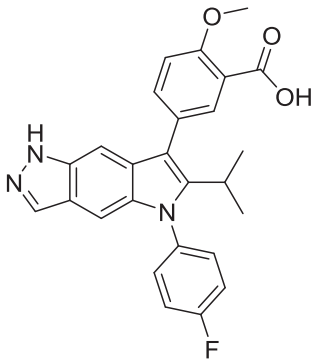
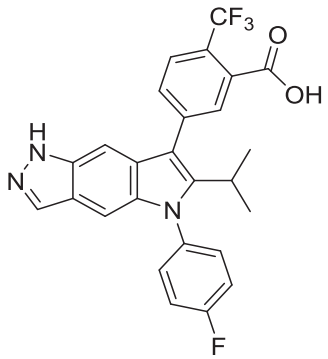
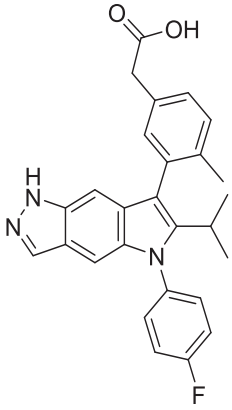
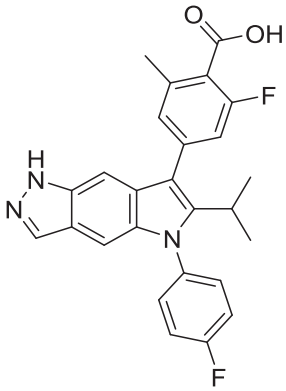
| 28 | 29 | 30 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **31** | **32** | **33** |
|  |  |  |
| **34** | **35** | **36** |
|  |  |  |

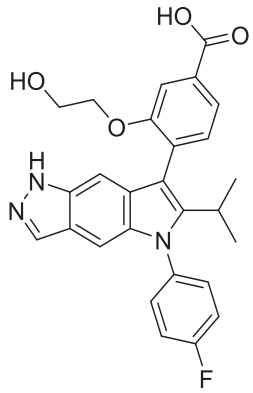
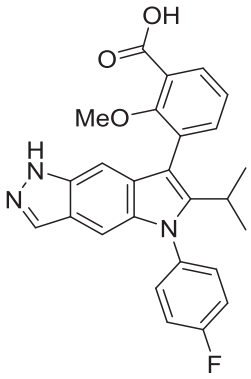
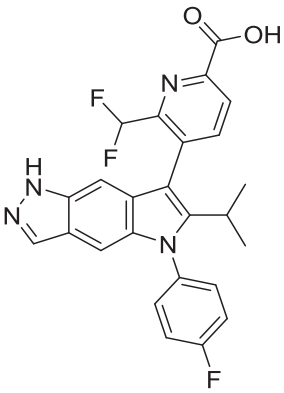
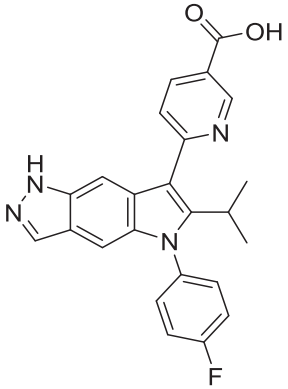
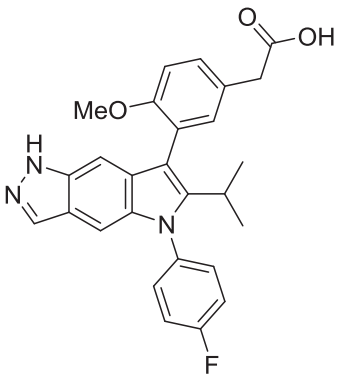
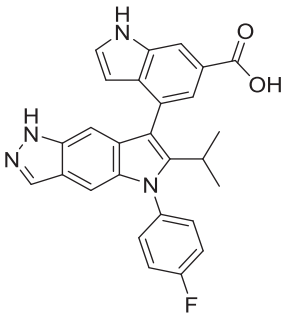
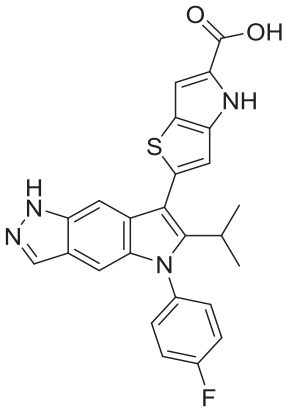
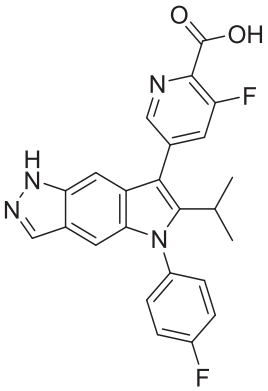
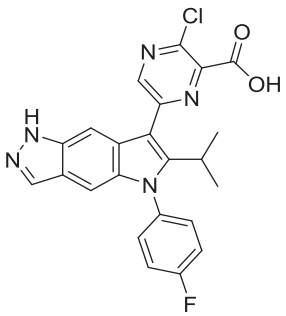
| 37 | 38 | 39 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **40** | **41** | **42** |
|  |  |  |
| **43** | **44** | **45** |
|  |  |  |

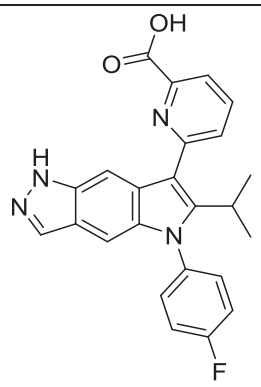
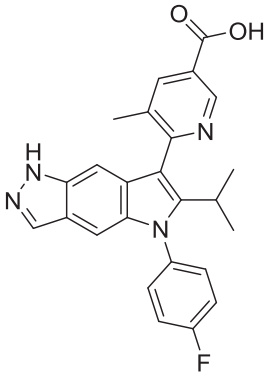
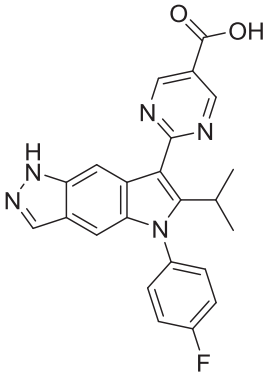
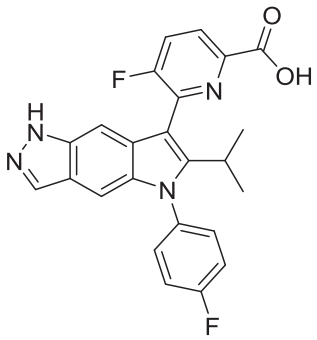
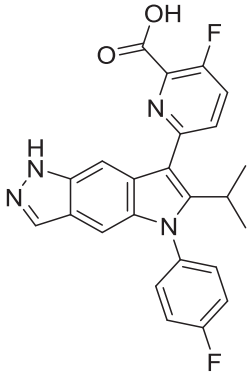
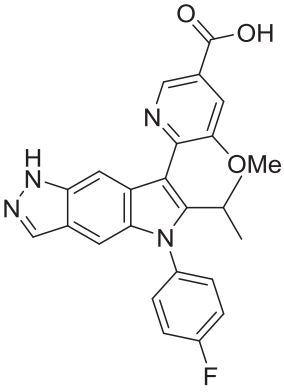
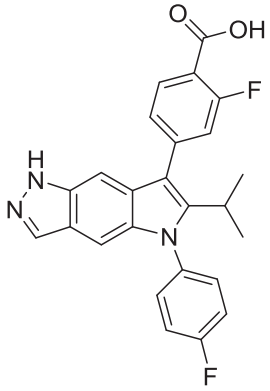
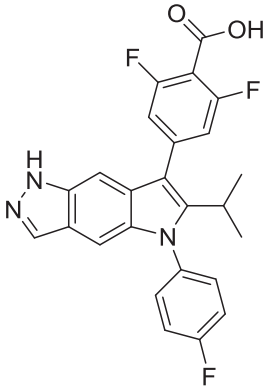
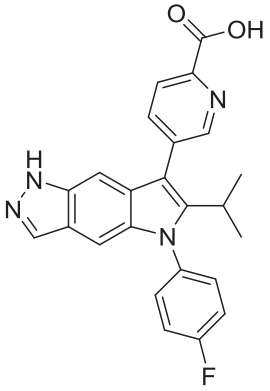
| 46 | 47 | 48 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **49** | **50** | **51** |
|  |  |  |
| **52** | **53** | **54** |
|  |  |  |

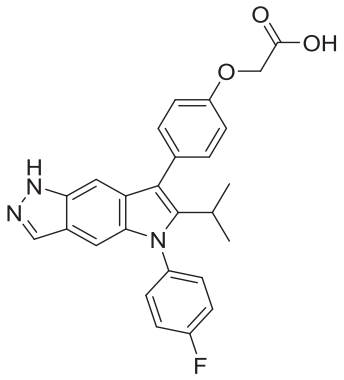
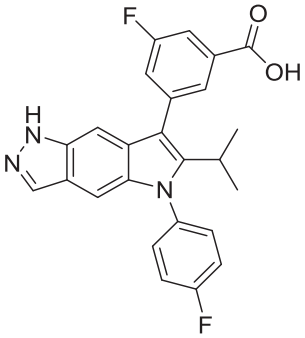
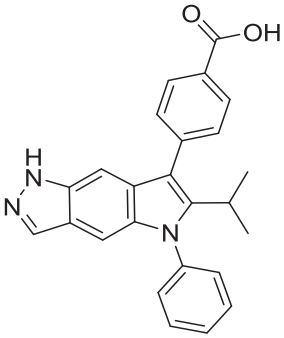
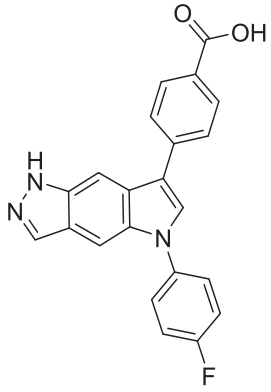
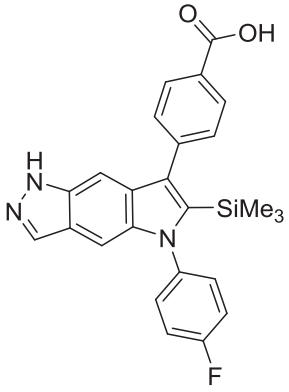
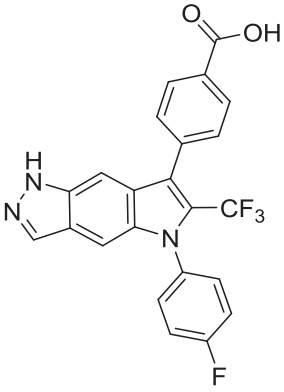
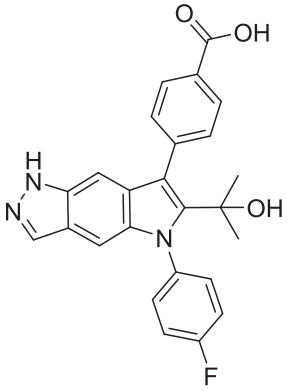
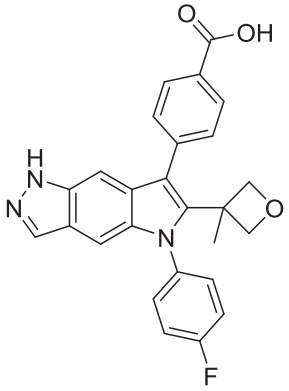
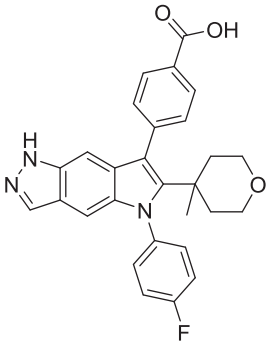
| 55 | 56 | 57 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **58** | **59** | **60** |
|  |  |  |
| **61** | **62** | **63** |
|  |  |  |

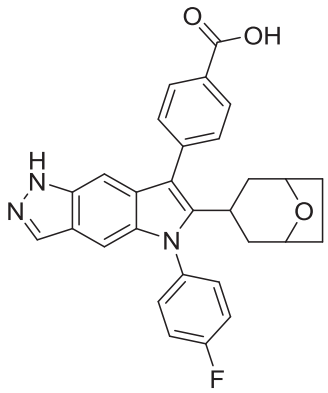
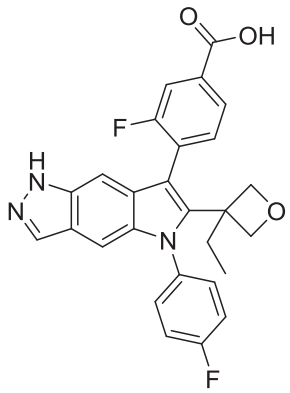
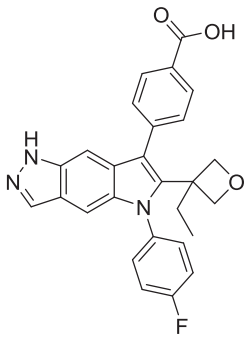
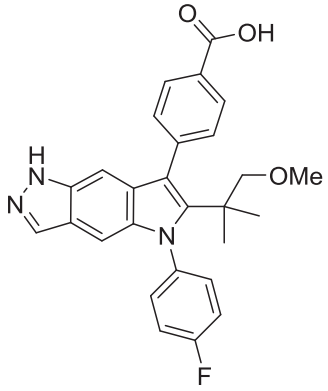
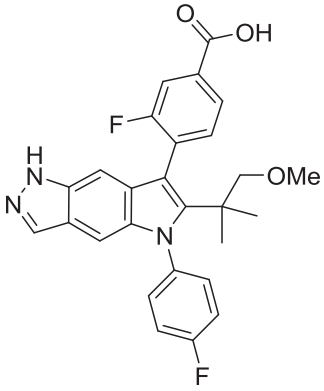
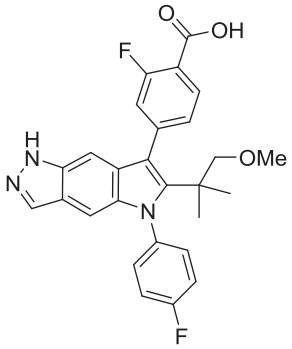
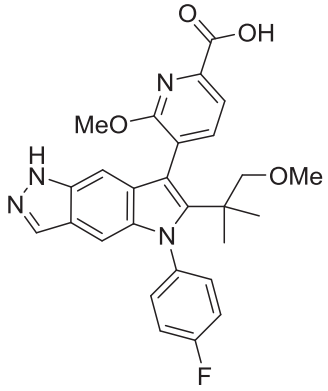
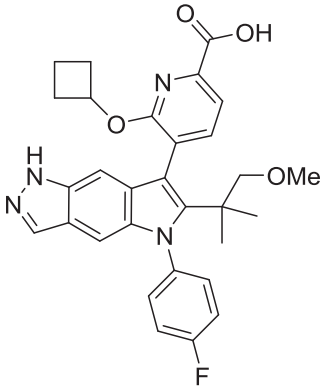
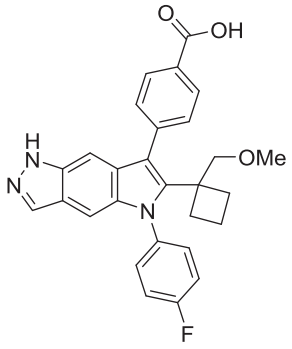
| 64 | 65 | 66 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **67** | **68** | **69** |
|  |  |  |
| **70** | **71** | **72** |
|  |  |  |

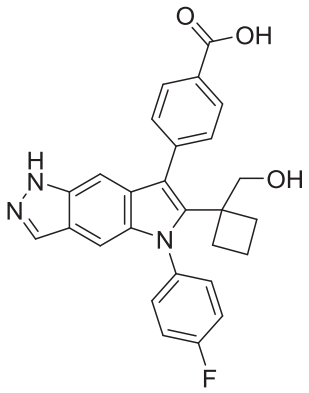
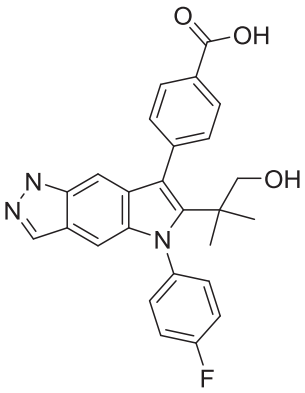
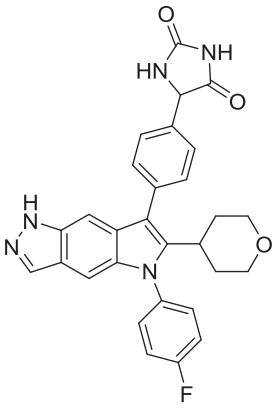
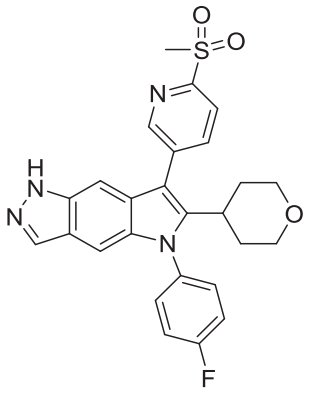
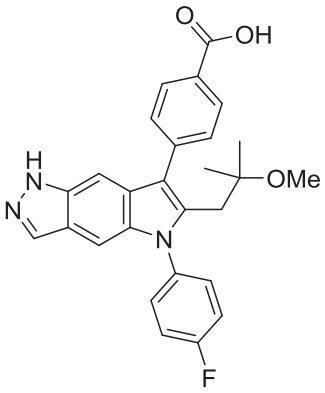
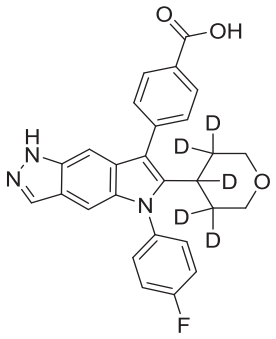
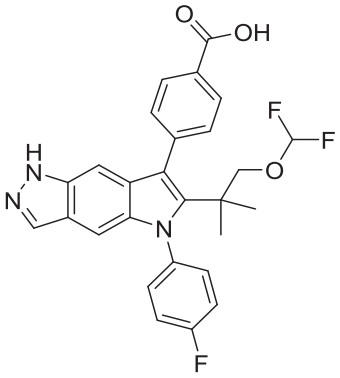
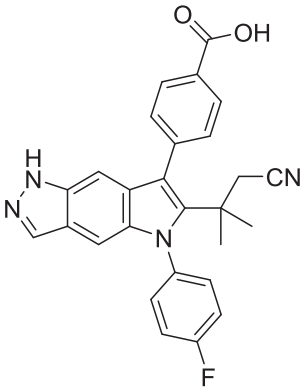
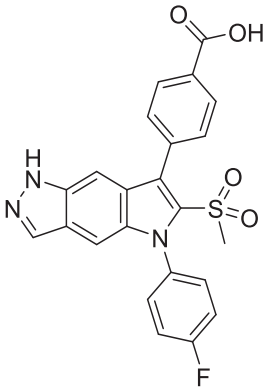
| 73 | 74 | 75 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **76** | **77** | **78** |
|  |  |  |
| **79** | **80** | **81** |
|  |  |  |

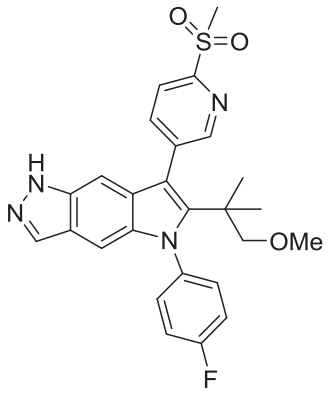
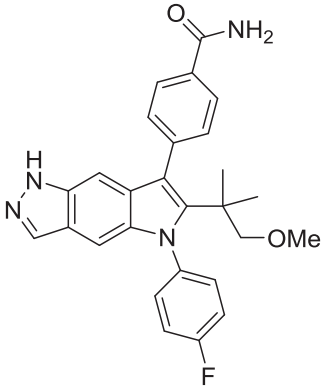
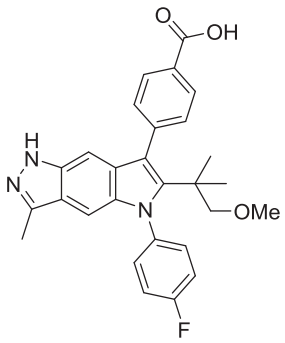
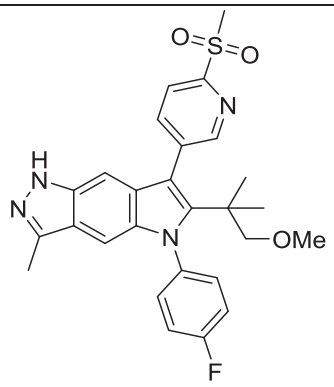
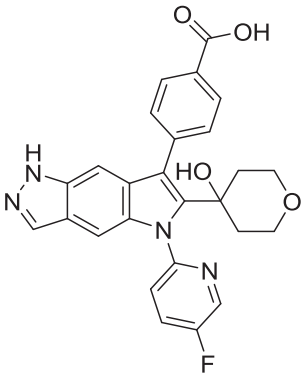
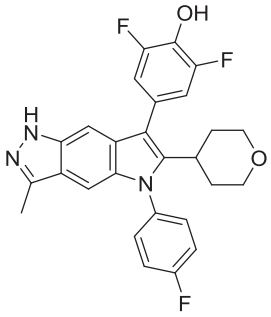
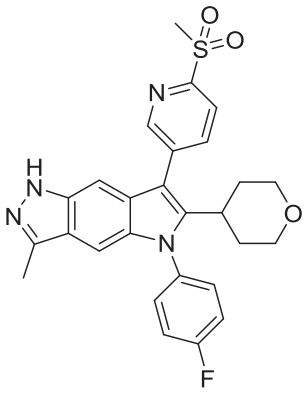
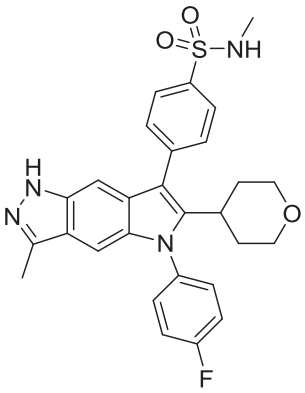
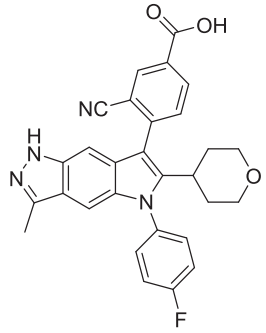
| 82 | 83 | 84 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **85** | **86** | **87** |
|  |  |  |
| **88** | **89** | **90** |
|  |  |  |

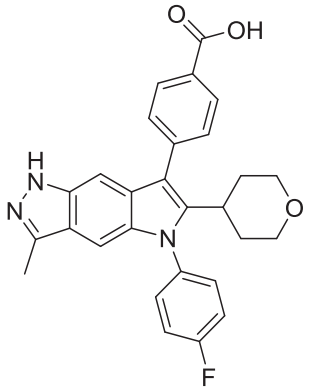
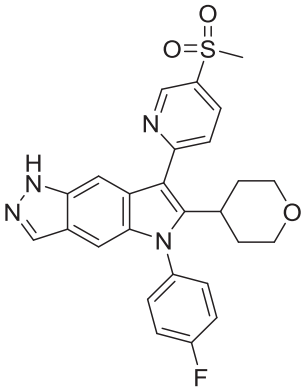
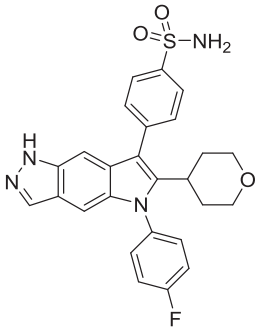
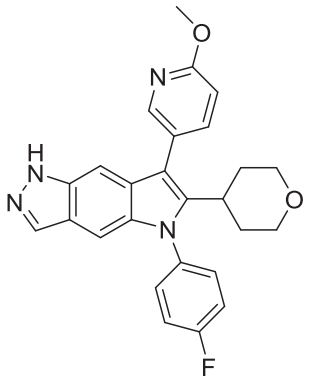
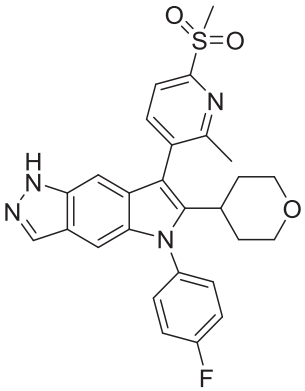
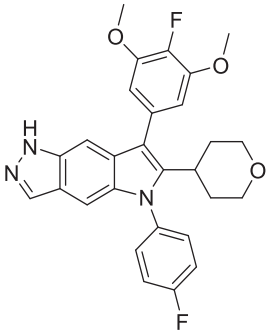
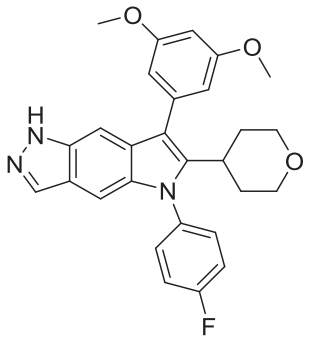
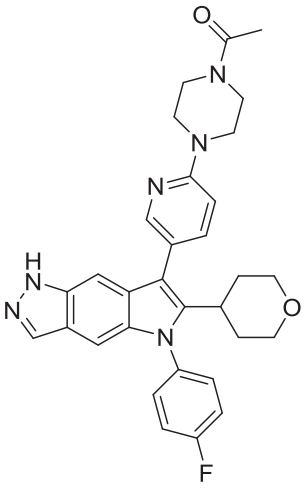
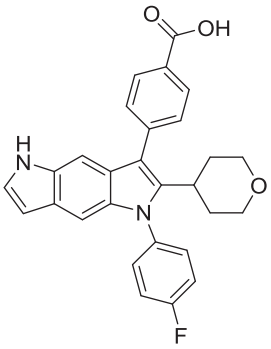
| 91 | 92 | 93 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **94** | **95** | **96** |
|  |  |  |
| **97** | **98** | **99** |
|  |  |  |

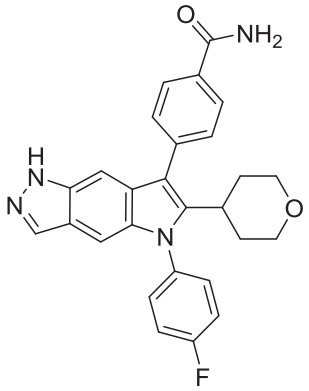
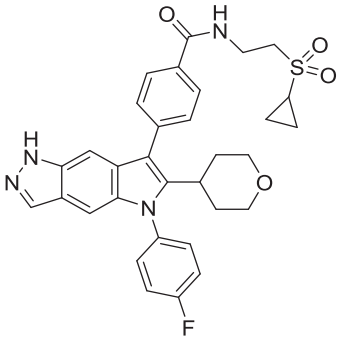
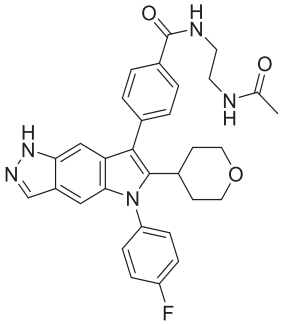
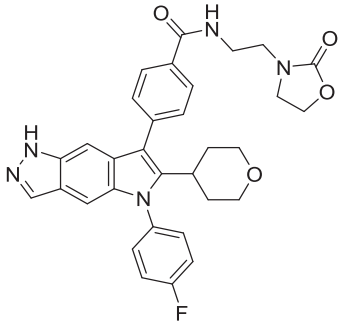
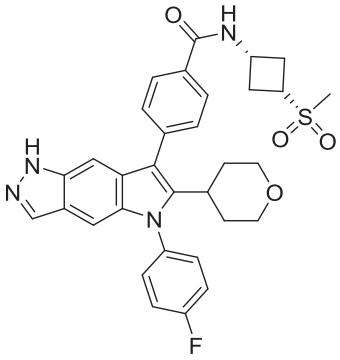
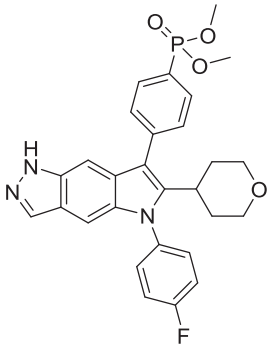
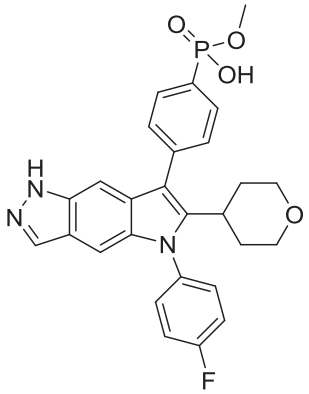
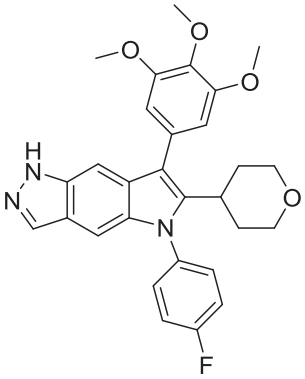
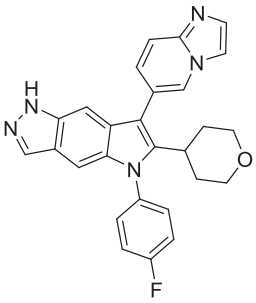
| 100 | 101 | 102 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **103** | **104** | **105** |
|  |  |  |
| **106** | **107** | **108** |
|  |  |  |

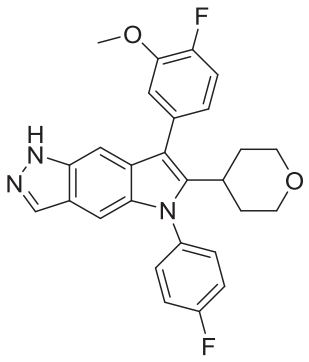
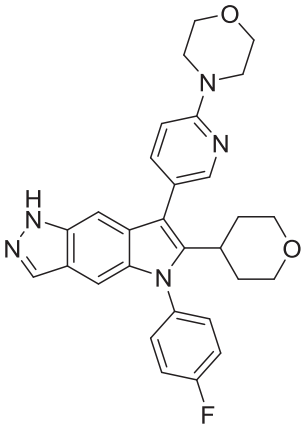
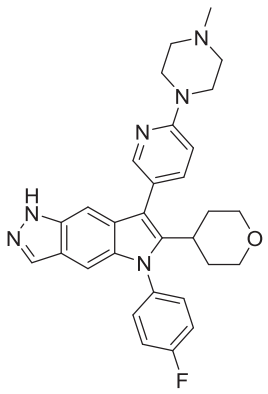
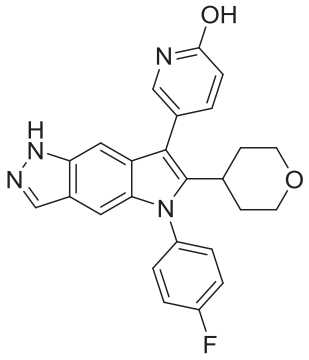
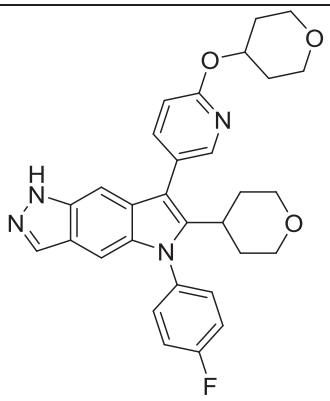
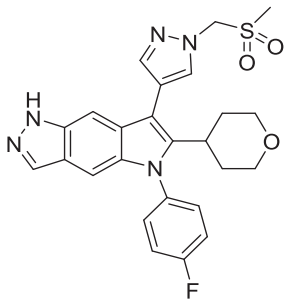
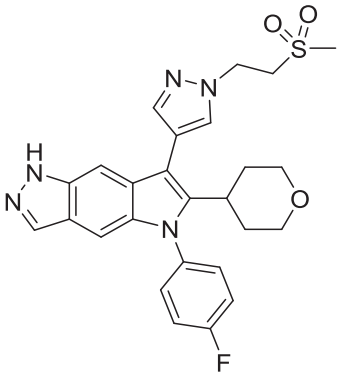
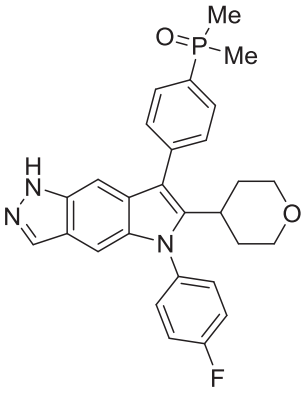
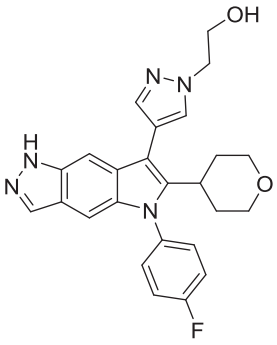
| 109 | 110 | 111 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **112** | **113** | **114** |
|  |  |  |
| **115** | **116** | **117** |
|  |  |  |

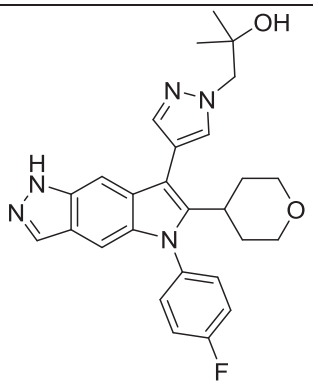
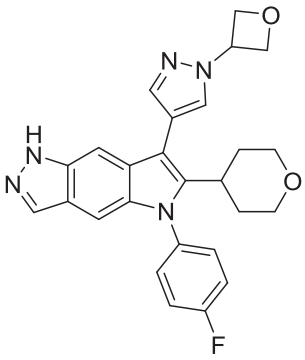
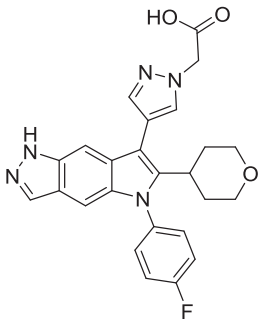
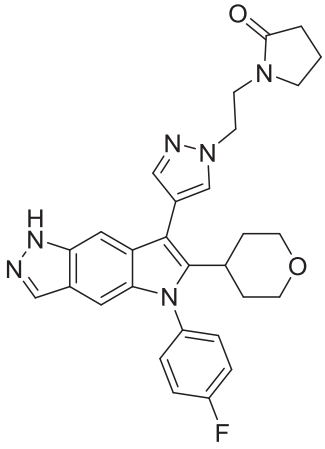
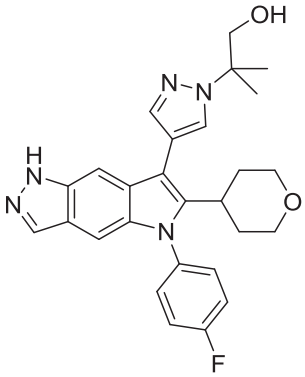
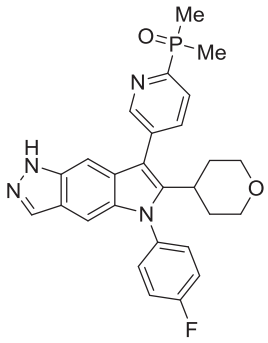
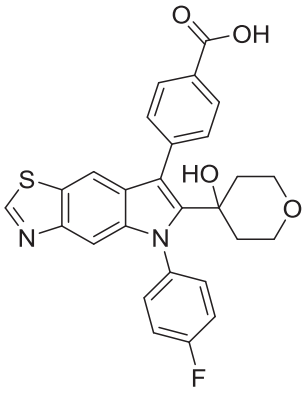
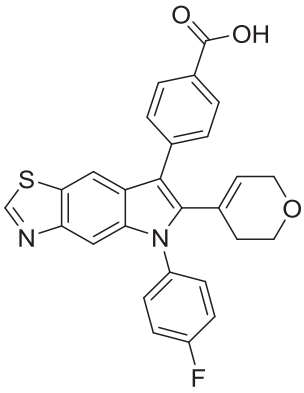
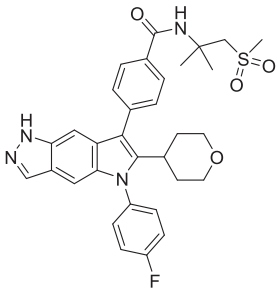
| 118 | 119 | 120 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **121** | **122** | **123** |
|  |  |  |
| **124** | **125** | **126** |
|  |  |  |

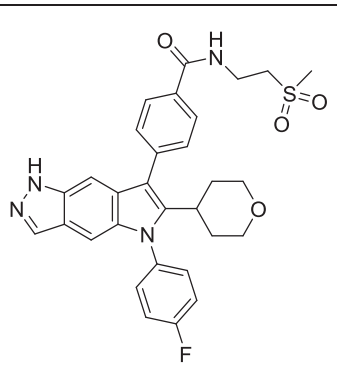
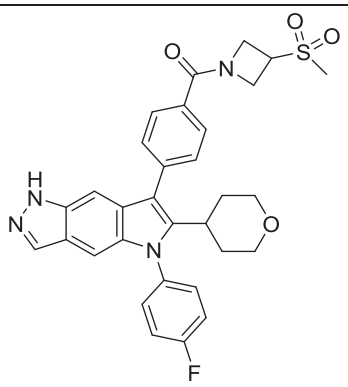
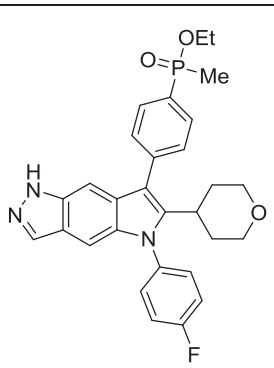
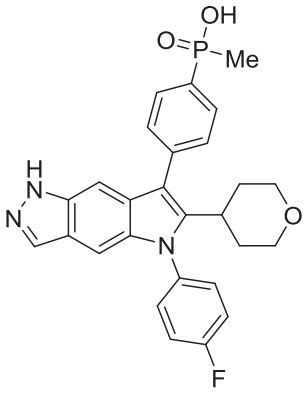
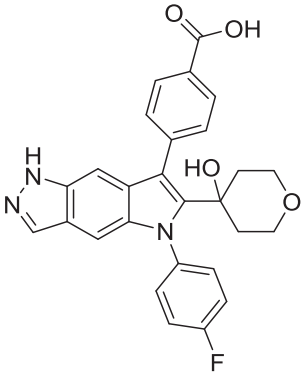
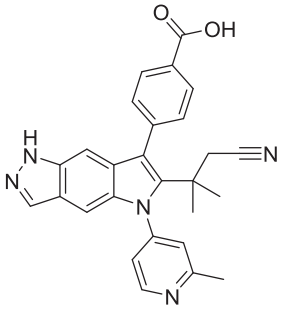
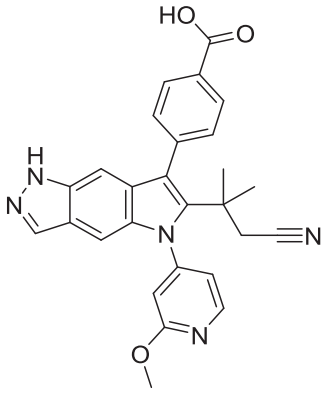
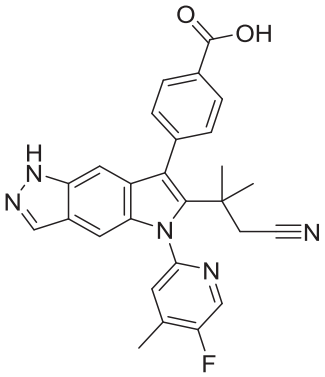
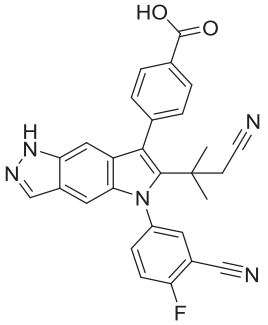
| 127 | 128 | 129 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **130** | **131** | **132** |
|  |  |  |
| **133** | **134** | **135** |
|  |  |  |

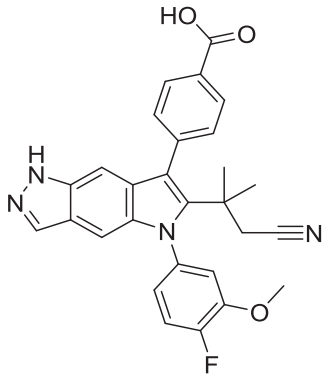
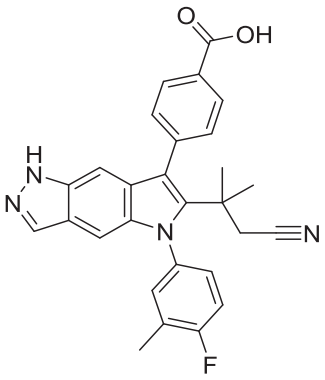
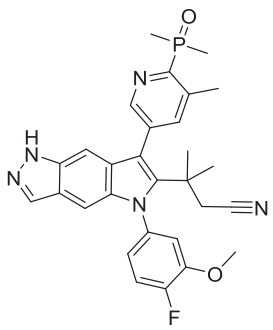
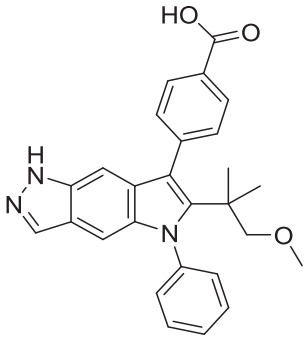
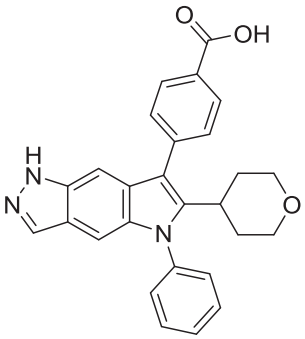
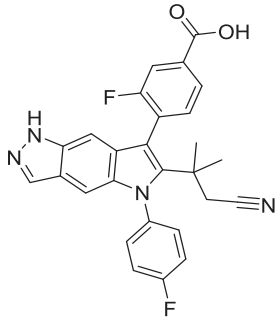
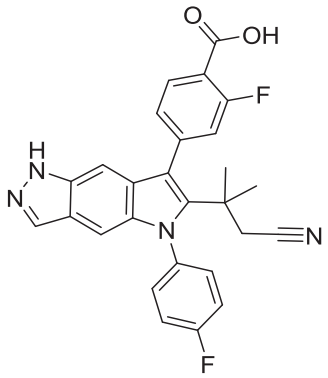
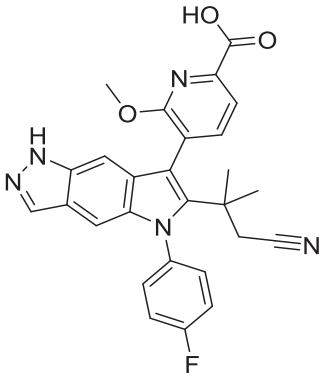
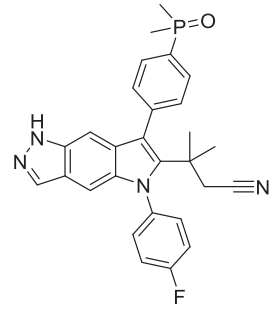
| 136 | 137 | 138 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **139** | **140** | **141** |
|  |  |  |
| **142** | **143** | **144** |
|  |  |  |

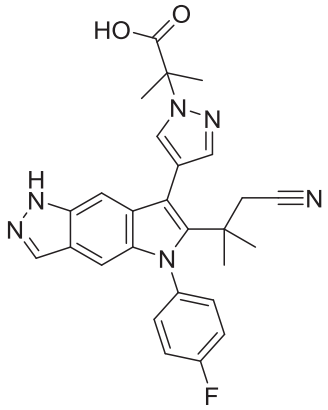
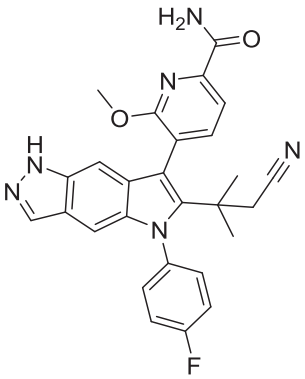
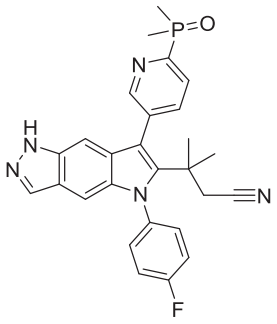
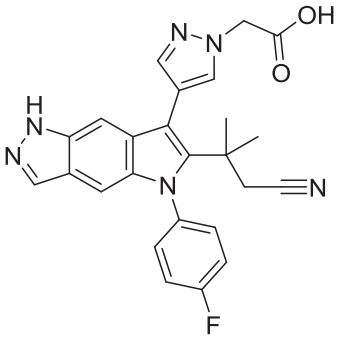
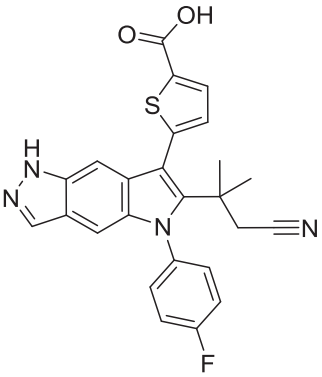
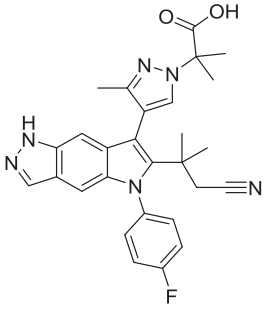
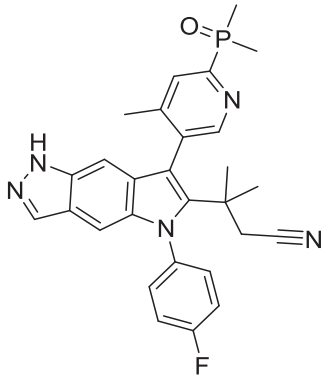
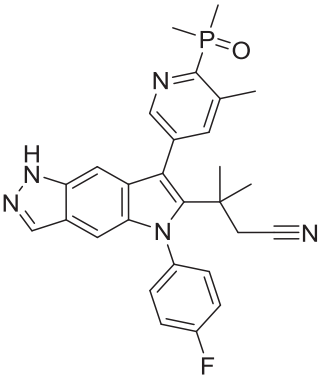
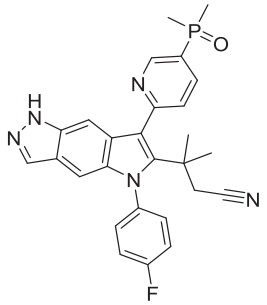
| 145 | 146 | 147 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **148** | **149** | **150** |
|  |  |  |
| **151** | **152** | **153** |
|  |  |  |

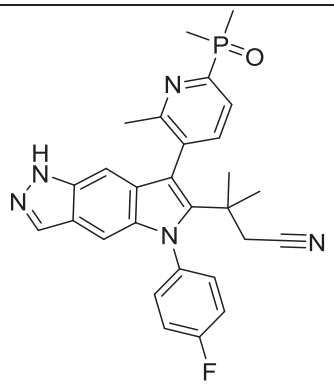
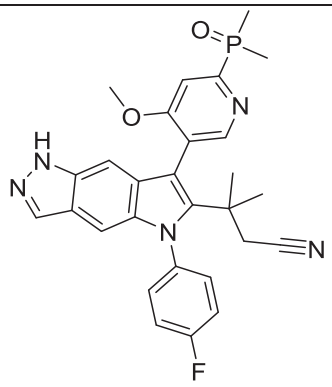
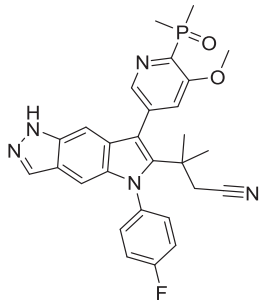
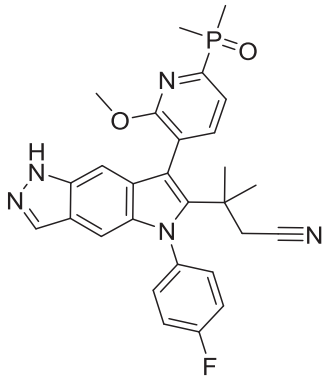
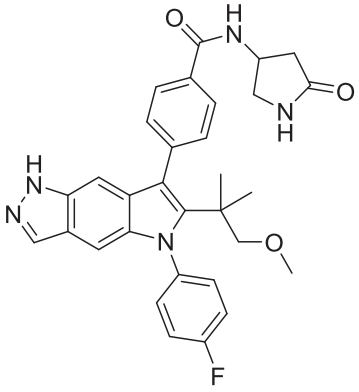
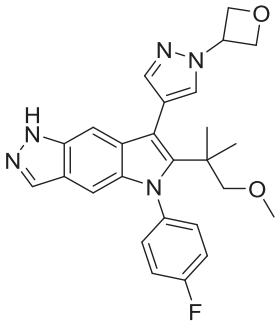
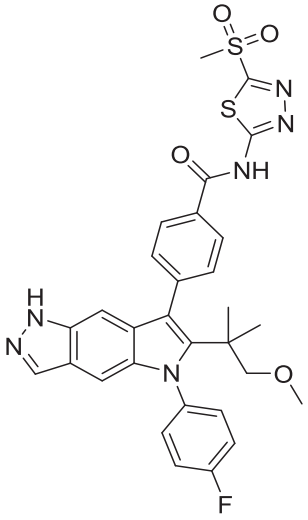
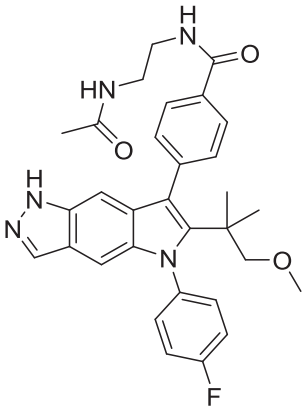
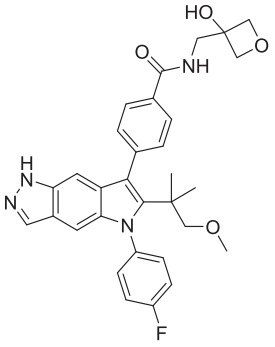
| 154 | 155 | 156 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **157** | **158** | **159** |
|  |  |  |
| **160** | **161** | **162** |
|  |  |  |

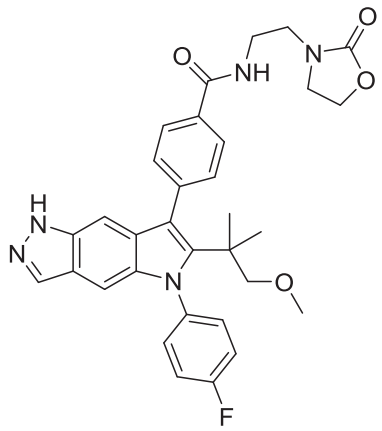
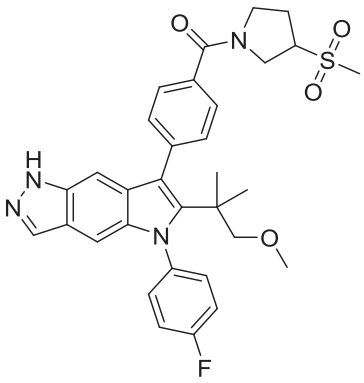
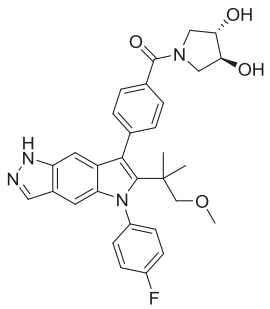
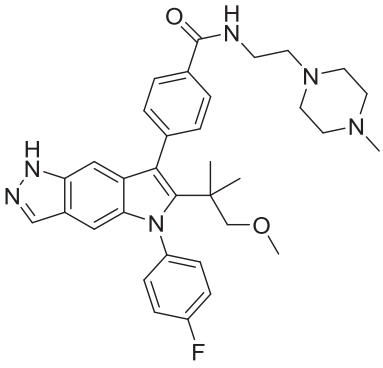
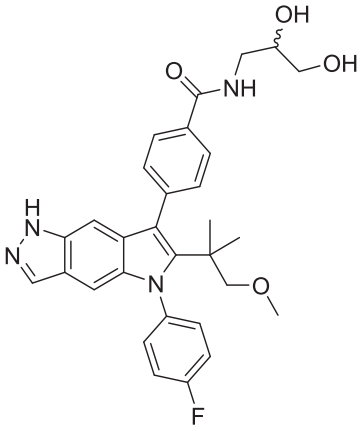
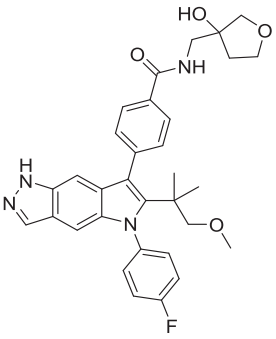
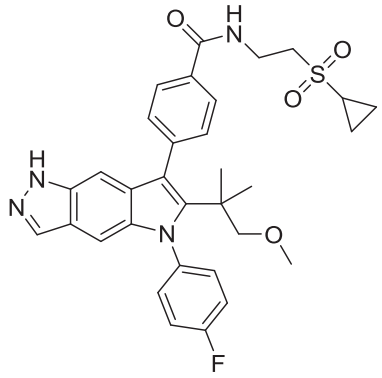
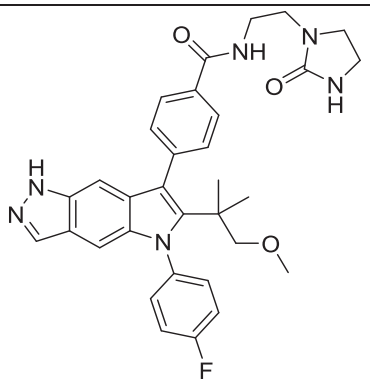
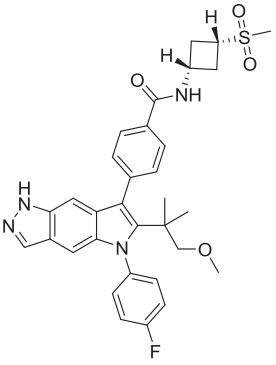
| 163 | 164 | 165 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **166** | **167** | **168** |
|  |  |  |
| **169** | **170** | **171** |
|  |  |  |

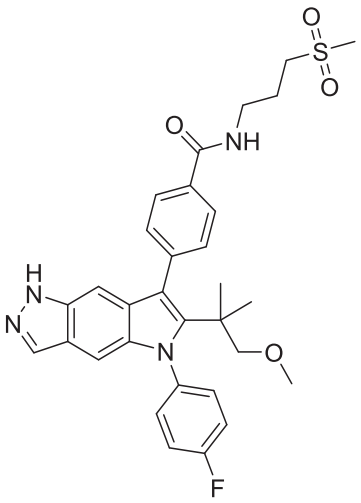
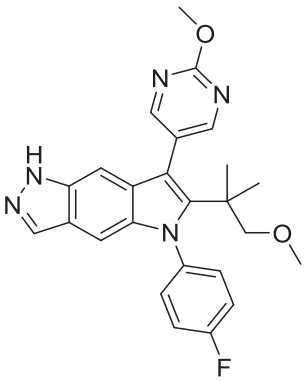
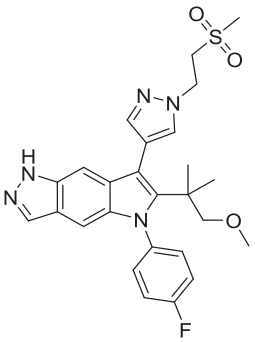
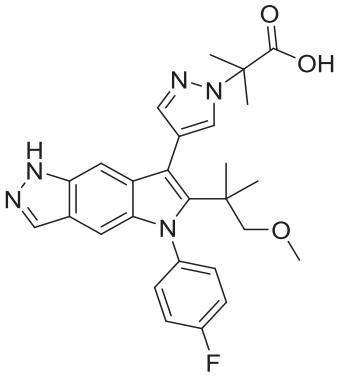
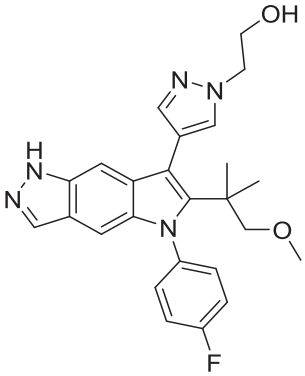
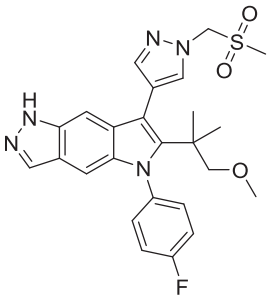
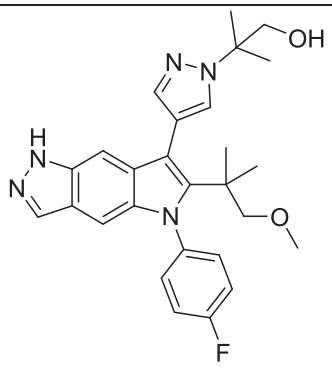
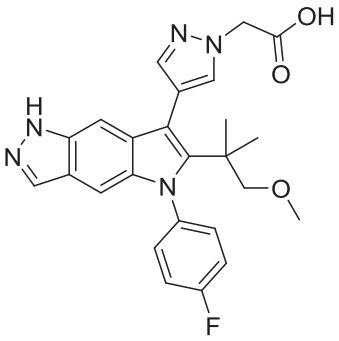
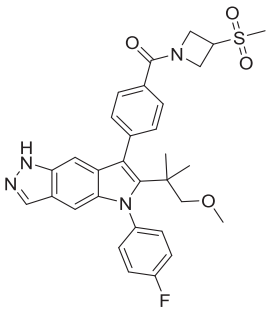
| 172 | 173 | 174 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **175** | **176** | **177** |
|  |  |  |
| **178** | **179** | **180** |
|  |  |  |

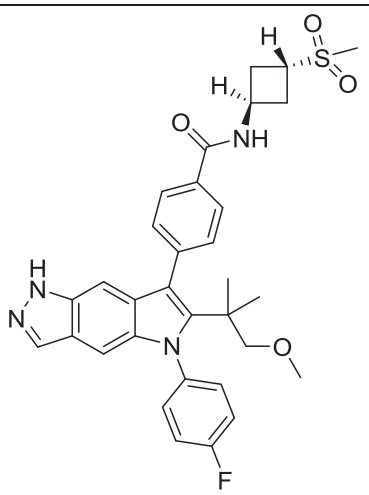
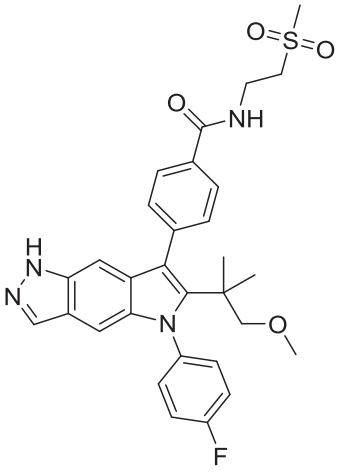
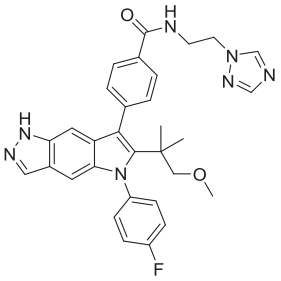
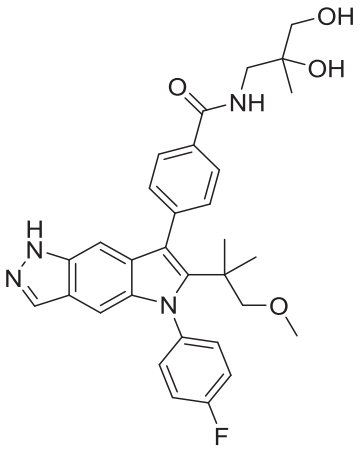
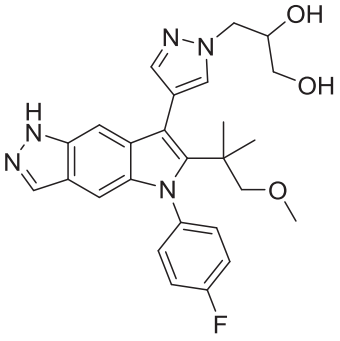
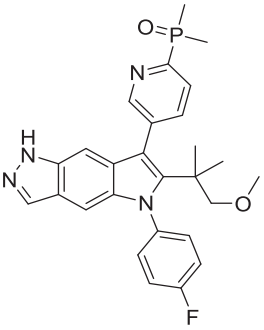
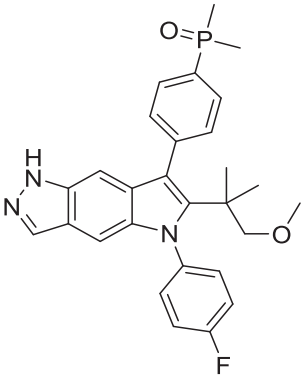
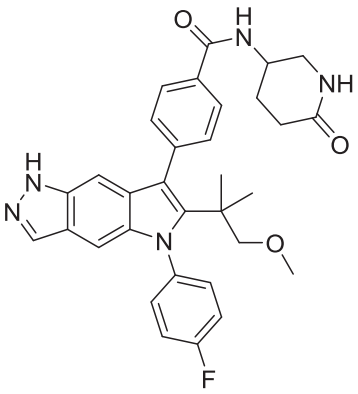
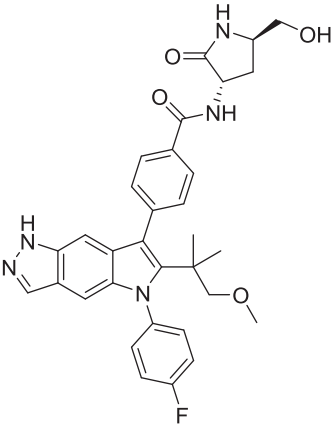
| 181 | 182 | 183 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **184** | **185** | **186** |
|  |  |  |
| **187** | **188** | **189** |
|  |  |  |

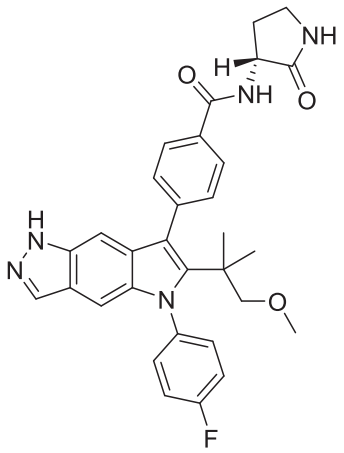
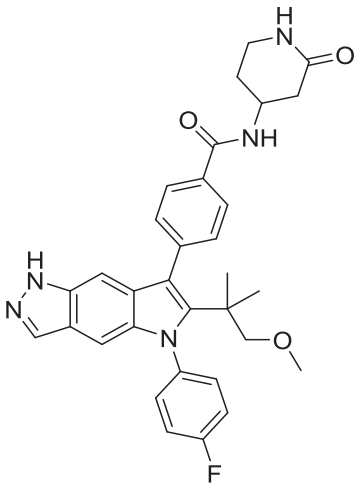
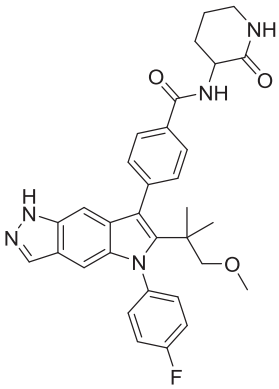
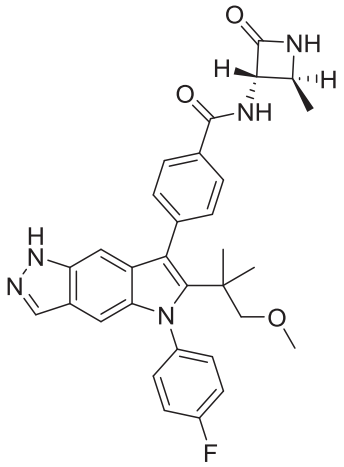
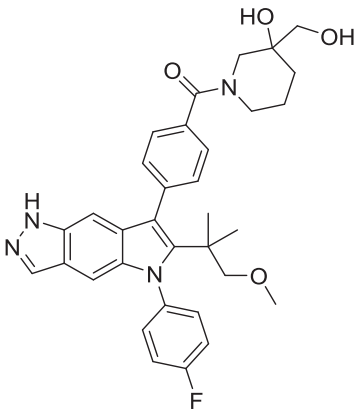
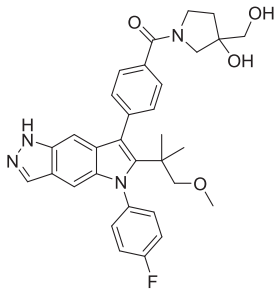
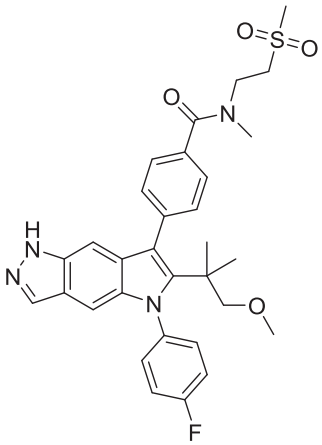
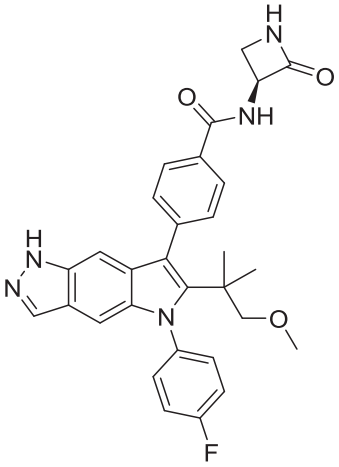
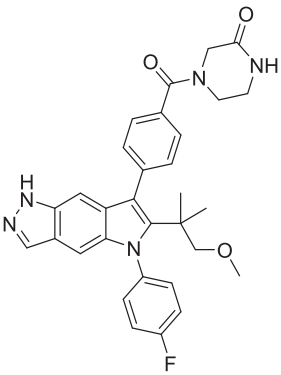
| 190 | 191 | 192 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **193** | **194** | **195** |
|  |  |  |
| **196** | **197** | **198** |
|  |  |  |

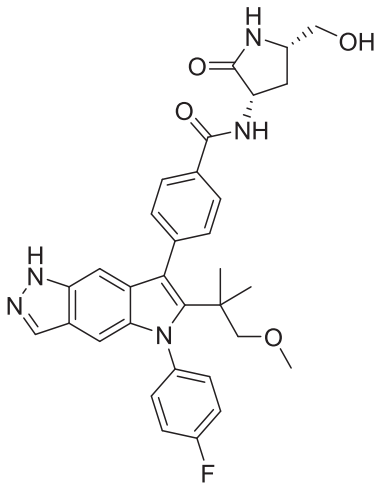
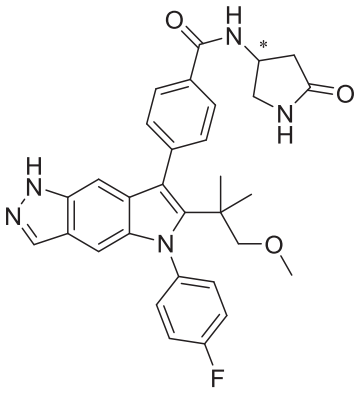
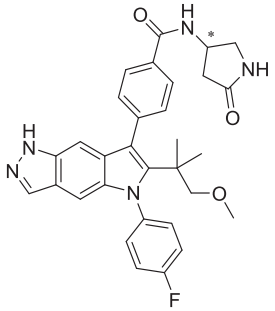
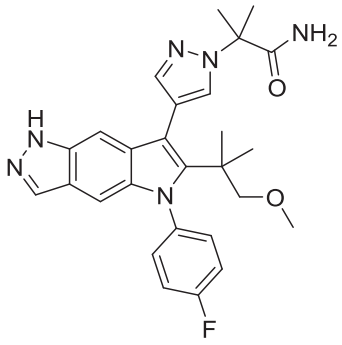
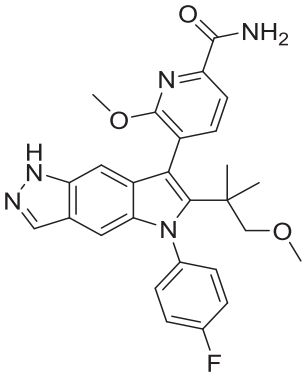
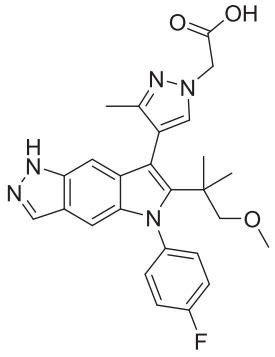
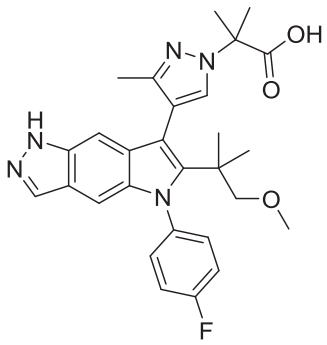
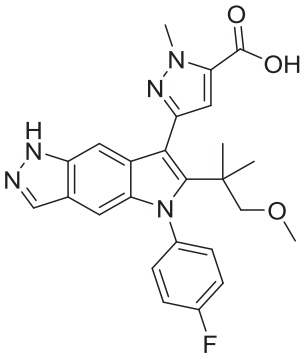
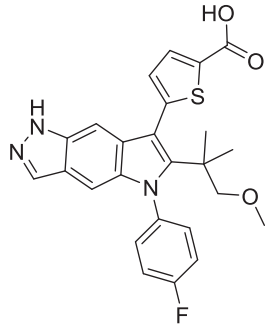
| 199 | 200 | 201 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **202** | **203** | **204** |
|  |  |  |
| **205** | **206** | **207** |
|  |  |  |

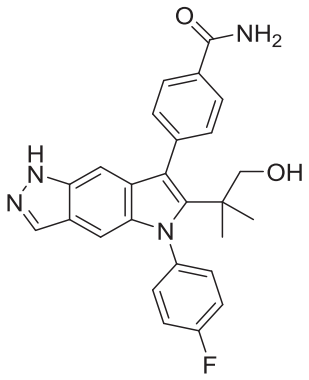
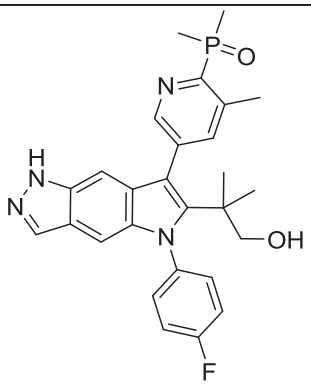
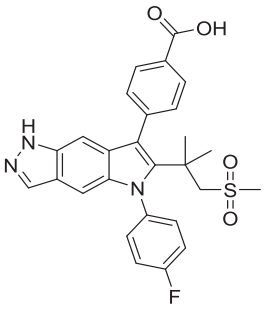
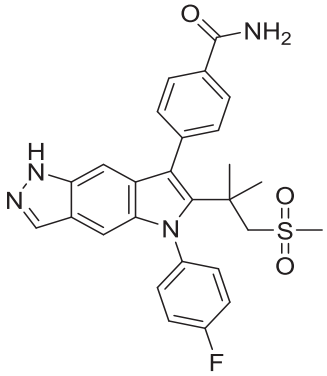
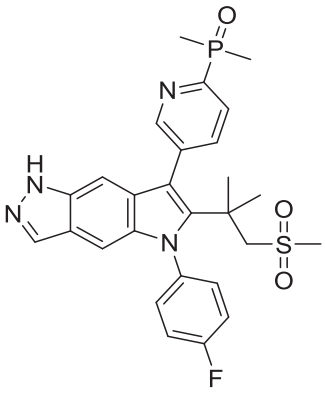
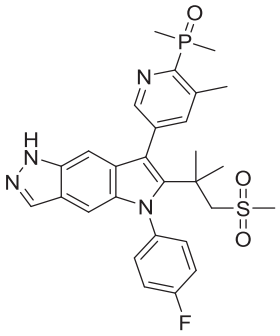
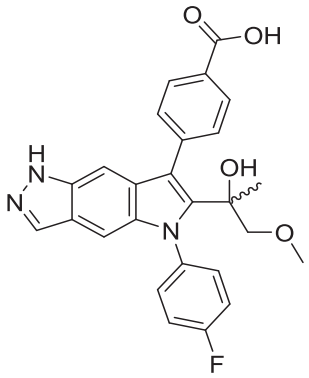
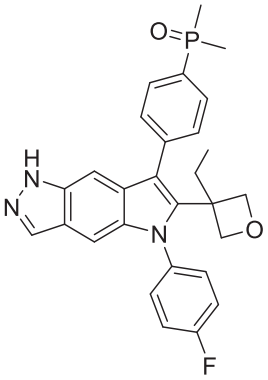
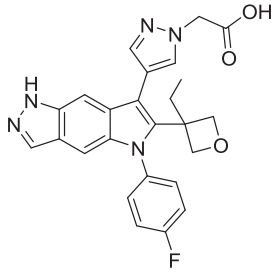
| 208 | 209 | 210 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **211** | **212** | **213** |
|  |  |  |
| **214** | **215** | **216** |
|  |  |  |

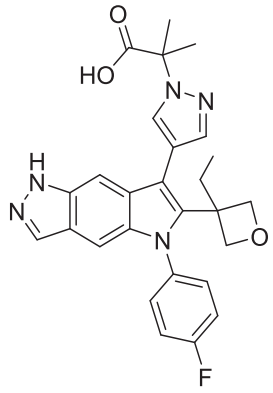
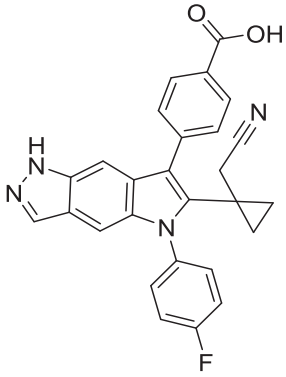
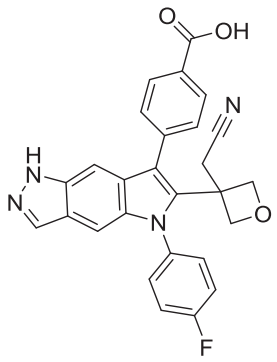
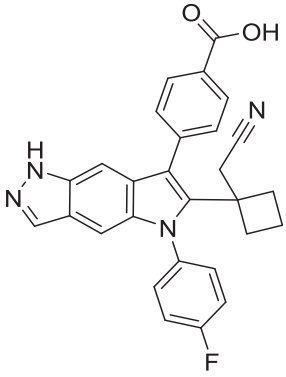
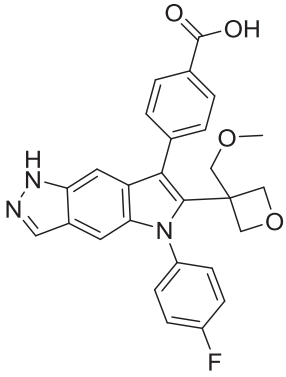
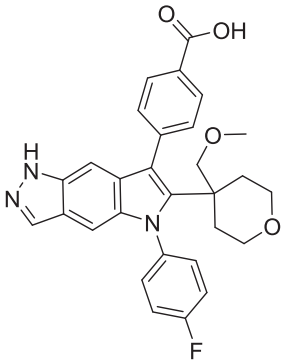
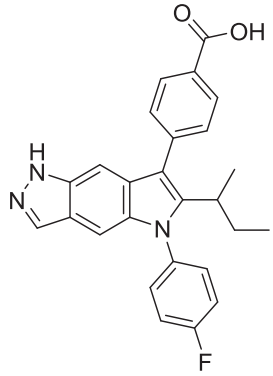
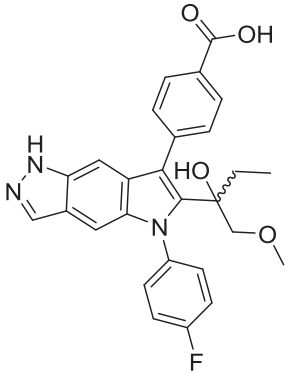
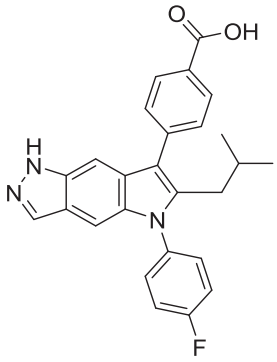
| 217 | 218 | 219 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **220** | **221** | **222** |
|  |  |  |
| **223** | **224** | **225** |
|  |  |  |

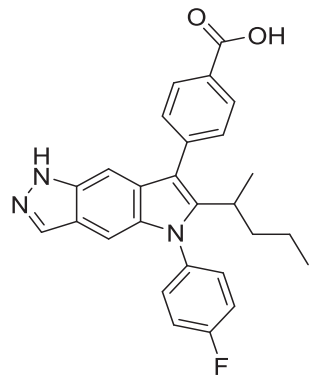
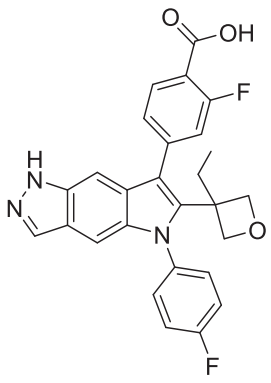
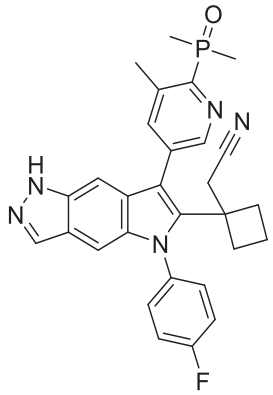
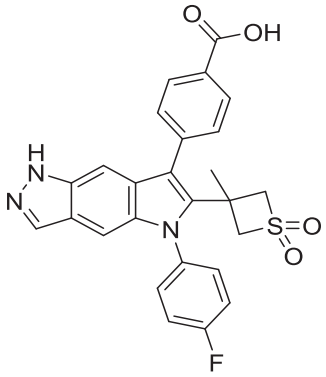
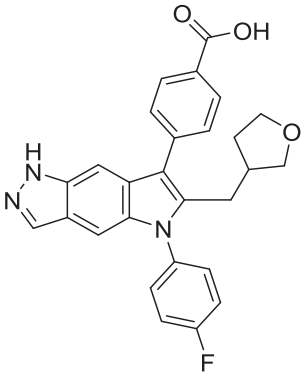
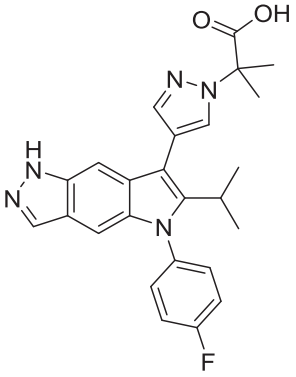
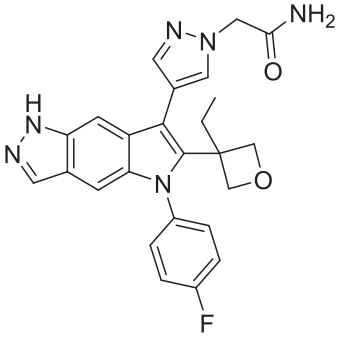
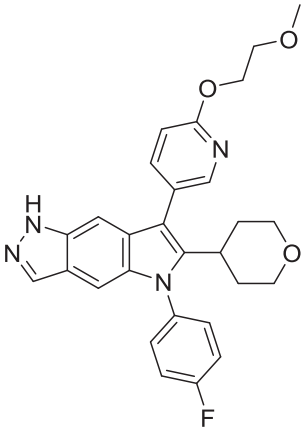
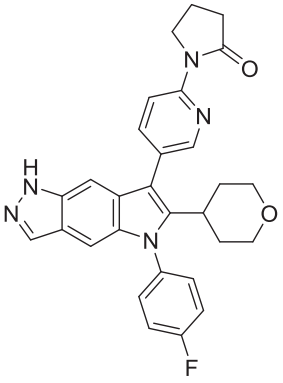
| 226 | 227 | 228 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **229** | **230** | **231** |
|  |  |  |
| **232** | **233** | **234** |
|  |  |  |

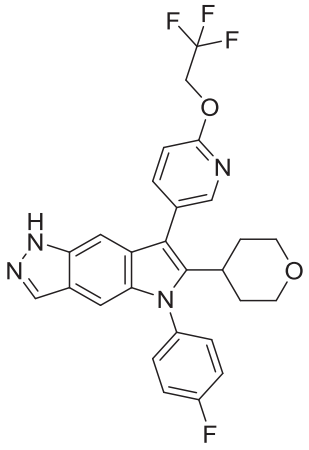
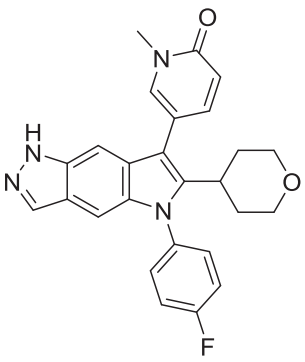
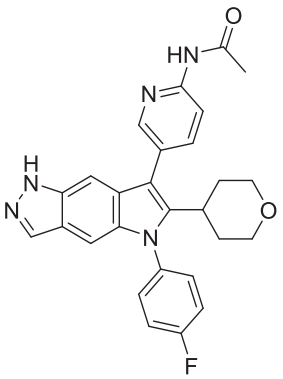
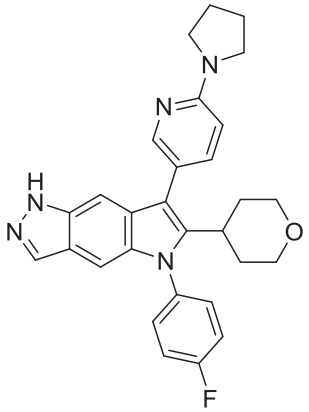
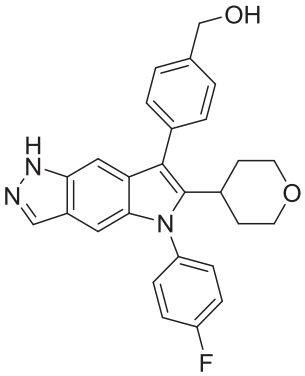
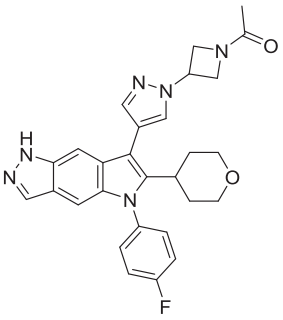
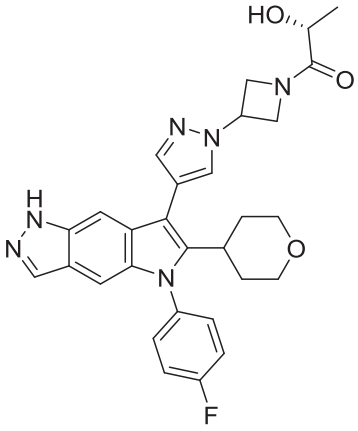
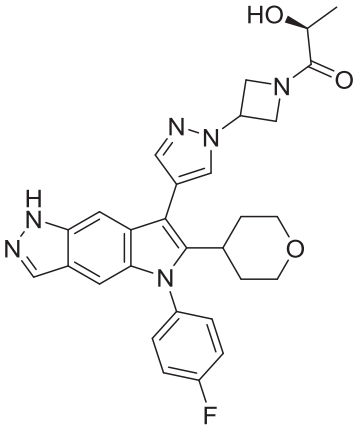
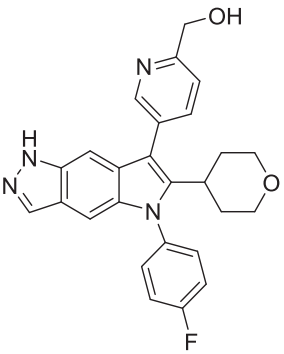
| 235 | 236 | 237 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **238** | **239** | **240** |
|  |  |  |
| **241** | **242** | **243** |
|  |  |  |

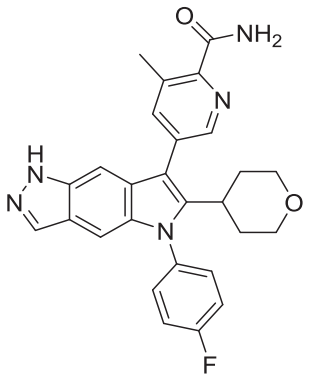
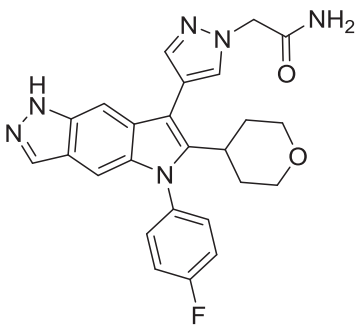
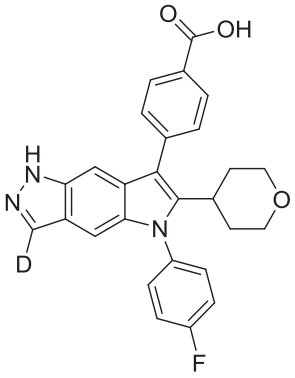
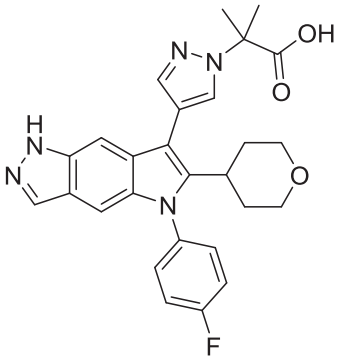
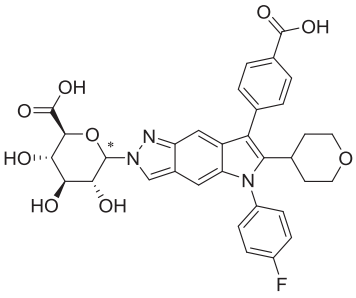
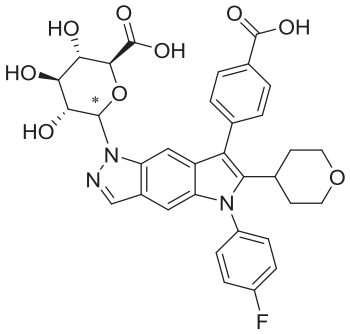
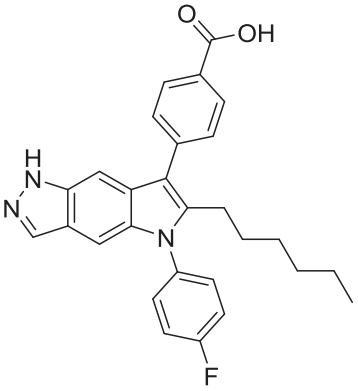
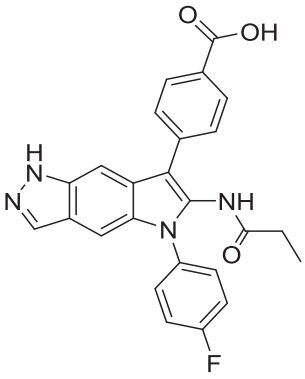
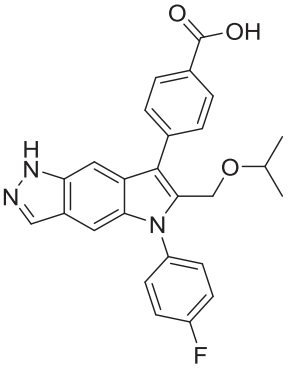
| 244 | 245 | 246 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **247** | **248** | **249** |
|  |  |  |
| **250** | **251** | **252** |
|  |  |  |

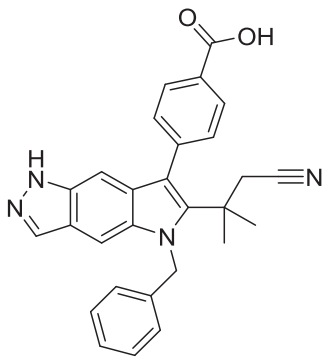
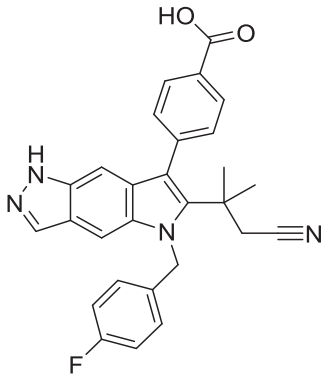
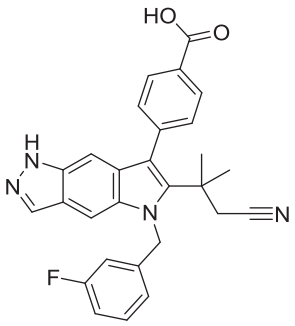
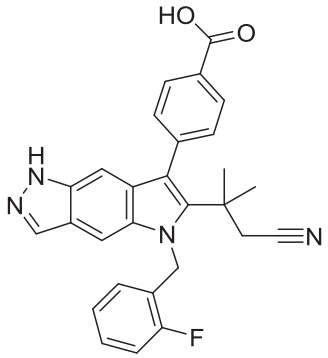
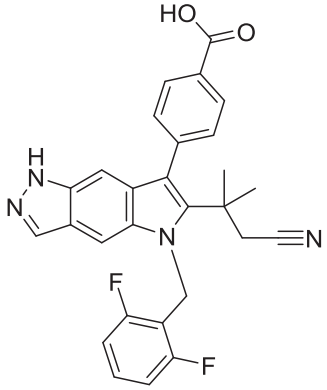
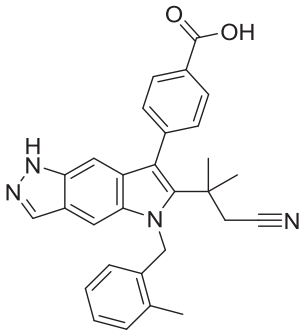
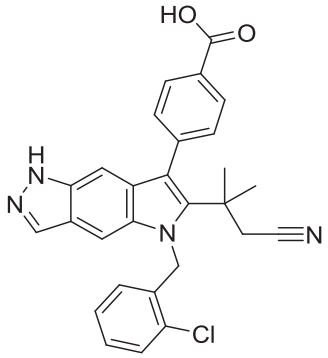
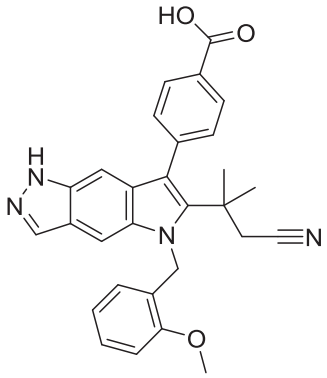
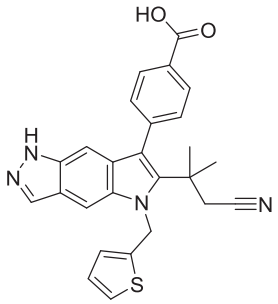
| 253 | 254 | 255 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **256** | **257** | **258** |
|  |  |  |
| **259** | **260** | **261** |
|  |  |  |

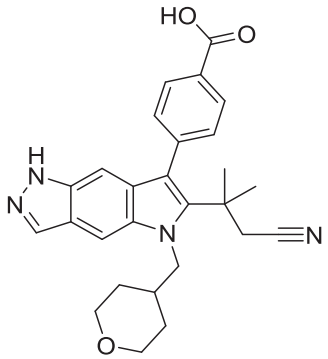
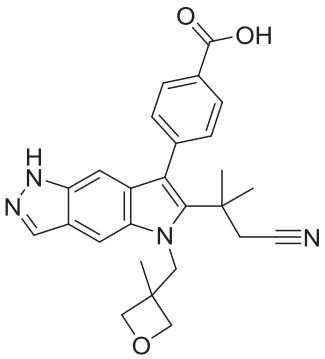
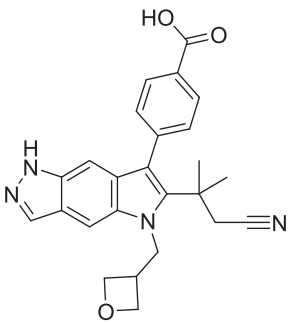
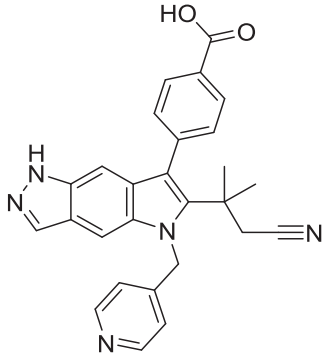
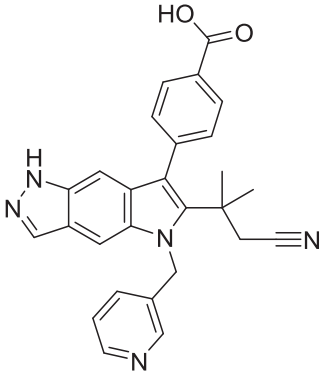
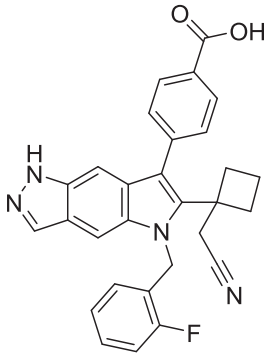
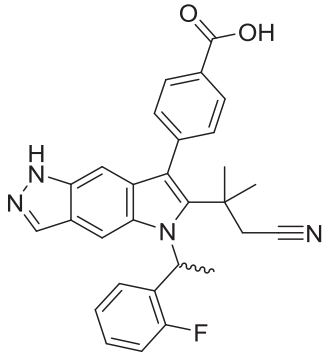
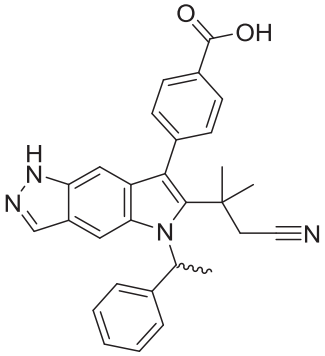
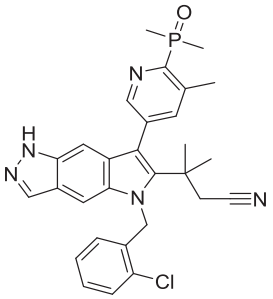
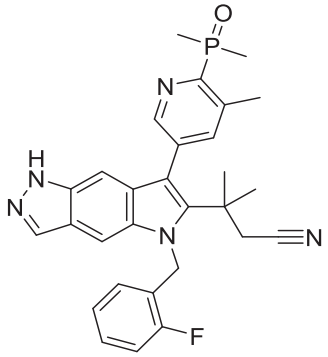
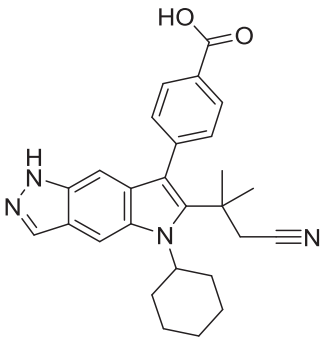
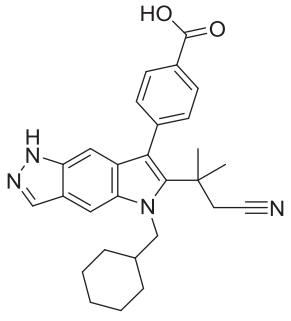
| 262 | 263 | 264 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **265** | **266** | **267** |
|  |  |  |
| **268** | **269** | **270** |
|  |  |  |

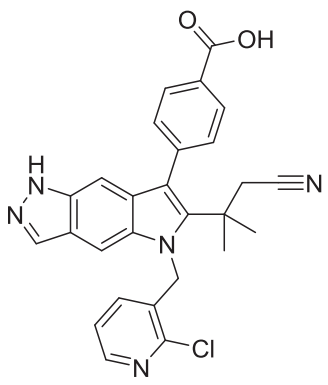
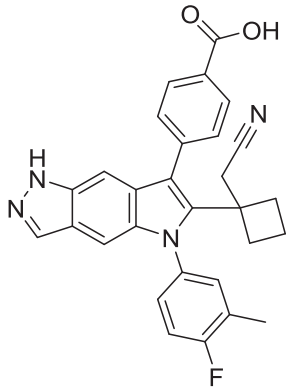
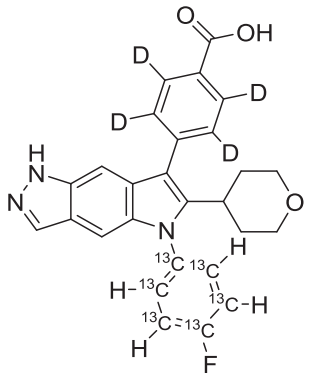
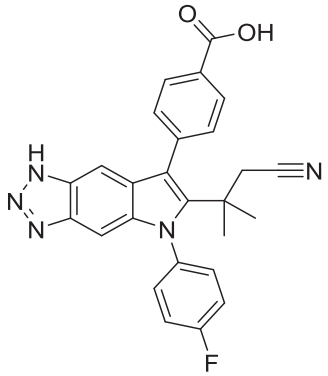
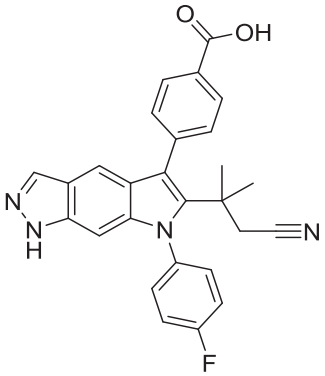
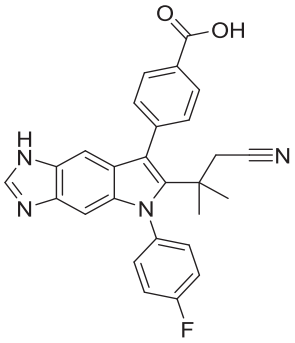
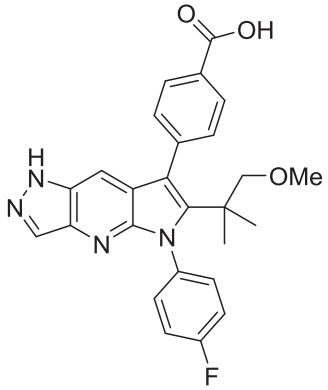
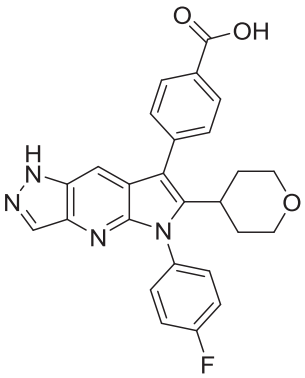
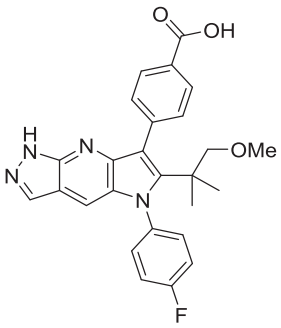
| 271 | 272 | 273 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **274** | **275** | **276** |
|  |  |  |
| **277** | **278** | **279** |
|  |  |  |

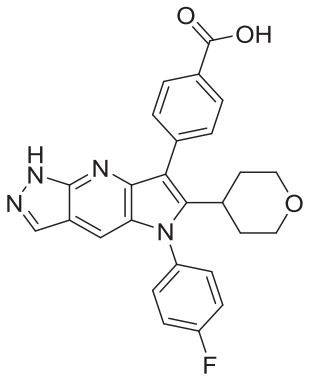
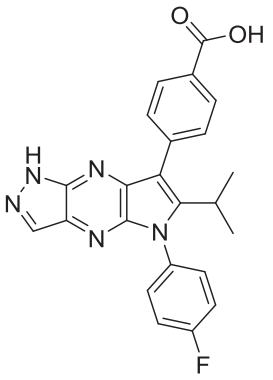
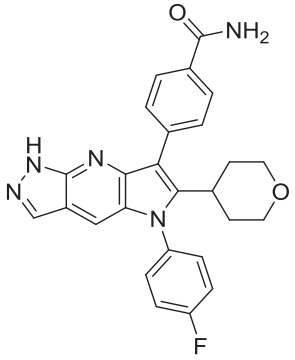
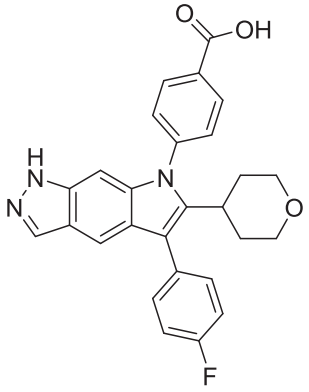
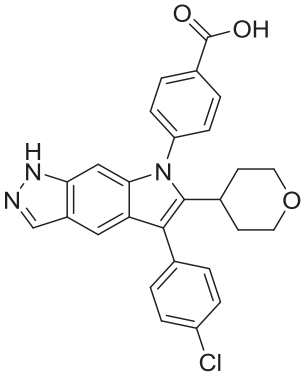
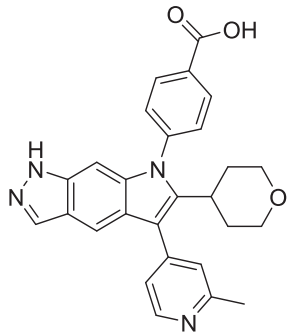
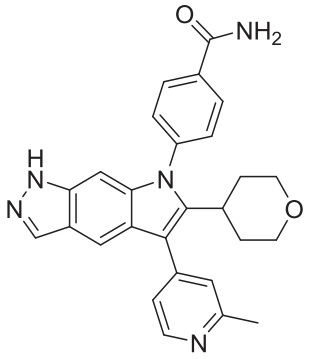
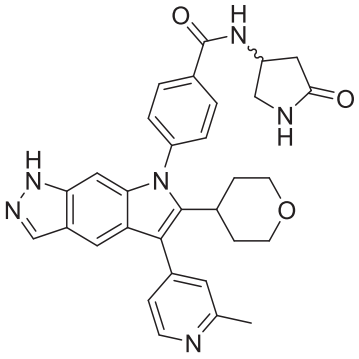
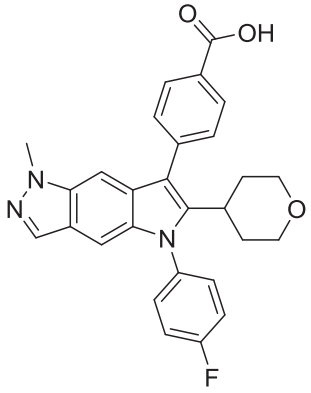
| 280 | 281 | 282 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **283** | **284** | **285** |
|  |  |  |
| **286** | **287** | **288** |
|  |  |  |

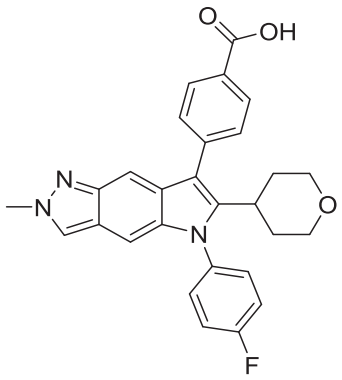
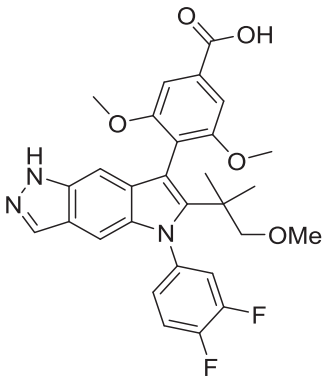
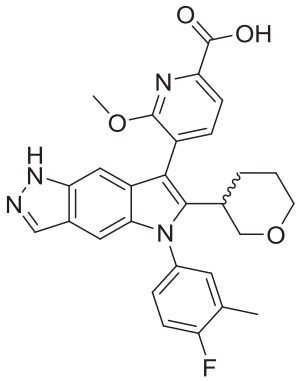
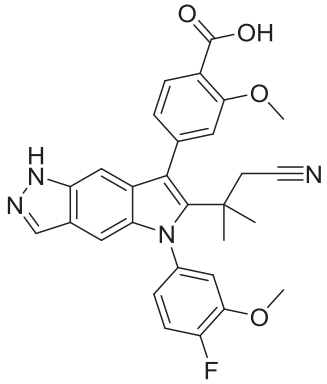
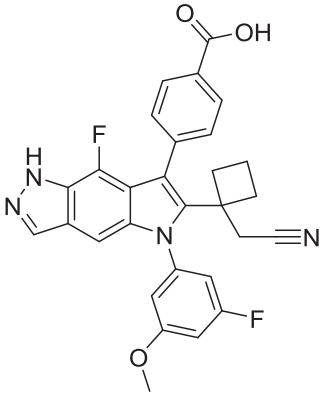
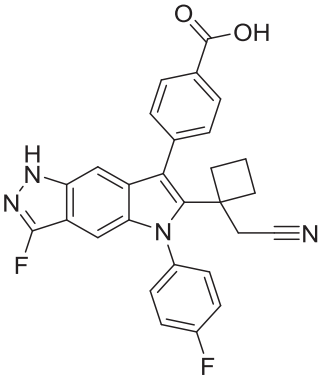
| 289 | 290 | 291 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **292** | **293** | **294** |
|  |  |  |
| **295** | **296** | **297** |
|  |  |  |

| 298 | 299 | 300 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **301** | **302** | **303** |
|  |  |  |
| **304** | **305** | **306** |
|  |  |  |

| 307 | 308 | 309 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **310** | **311** | **312** |
|  |  |  |
| **313** | **314** | **315** |
|  |  |  |
| **316** | **317** | **318** |
|  |  |  |
| **319** | **320** | **321** |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **322** | **323** | **324** |
|  |  |  |
| **325** | **326** | **327** |
|  |  |  |

| 328 | 329 | 330 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **331** | **332** | **333** |
|  |  |  |
| **334** | **335** | **336** |
|  |  |  |

| 337 | 338 | 339 |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **340** | **341** | **342** |
|  |  |  |

un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y un derivado deuterado de la sal.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 11, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, y un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita al menos un compuesto seleccionado de los compuestos, los tautómeros, las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados deuterados de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 11, o que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 12.

14. El método de acuerdo con la modalidad 13, en donde el paciente tiene una mutación

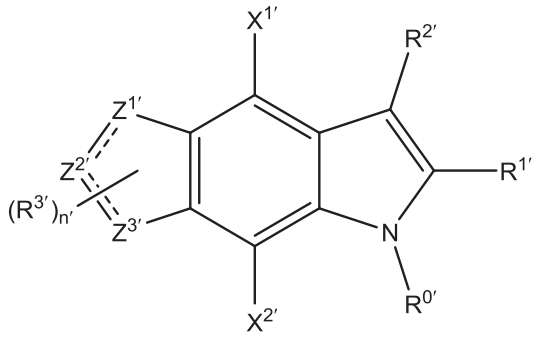
de Z en la alfa-1 antitripsina.

15. El método de acuerdo con la modalidad 14, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

16. El método de acuerdo con la modalidad 14, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

17. Un método para modular la actividad de la alfa-1 antitripsina que comprende poner en contacto dicha alfa-1 antitripsina con al menos un compuesto seleccionado de los compuestos, los tautómeros, las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados deuterados de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 11, o poner en contacto dicha alfa-1 antitripsina con una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 12.

18. Un compuesto de la fórmula (**I´**):




(**I´**),

un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y/o un derivado deuterado de cualquiera de los anteriores;

en donde:

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

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

(b) anillos aromáticos de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituidos con 1-4 $\mathbf{R^{A\prime}}$,

en donde cada $\mathbf{R^{A\prime}}$ se selecciona, 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 seleccionan 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, y

en donde un grupo $\mathbf{R^{A'}}$ está opcionalmente enlazado a un grupo $\mathbf{R^{B'}}$ en un grupo $\mathbf{R^{2'}}$;

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

(a) hidrógeno,

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

halógenos,

ciano,

hidroxi, y

grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos se seleccionan, independientemente, de grupos alquilo y alcoxi, y en donde los grupos $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

(c) grupos alcoxi $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos o tioalquilo cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

ciano,

sulfona,

sulfonamida,

hidroxi, y

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

(d) grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

(e) grupos aminosulfonilo, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

(f) grupos alquilsulfonilamino $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

(g) grupos de óxido de fosfina, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos; y

(h) grupos trialquilsililo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

(iii) $\mathbf{R^{2'}}$ se selecciona de anillos aromáticos de 5 y 6 miembros que comprenden 0-4 heteroátomos seleccionados de O, N, y S, en donde el anillo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $\mathbf{R^{B'}}$ y el anillo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos $\mathbf{R^{B'}}$, en donde los grupos $\mathbf{R^{B'}}$ se seleccionan, independientemente, de

amidas opcionalmente sustituidas,

imidazolidina-2,4-diona,

heterociclilos opcionalmente sustituidos,

ácido fosforoso opcionalmente esterificado con un grupo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

óxidos de dialquil($C_1$-$C_6$)fosfina,

ácidos alquil($C_1$-$C_6$)fosfínicos opcionalmente esterificados con un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

halógenos,

ciano,

hidroxi,

ácidos carboxílicos opcionalmente esterificados con un ácido urónico o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ lineal, ramificado o cíclico,

oxo,

dihidroxilborilo,

anillos aromáticos de 5 y 6 miembros que comprenden 0-4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N, y S, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

hidroxi,

ácidos carboxílicos,

pirrolidin-2-ona,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

ácido sulfónico,

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

grupos aminosulfonilo, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi,

ácido carboxílico, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi,

ácido carboxílico,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos tetrazolilo que están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados de

halógenos,

hidroxi,

ácido carboxílico,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

en donde 2 hidrógenos adyacentes en el anillo aromático de 5 o 6 miembros puede reemplazarse por uniones a un segundo anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 0-4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N, y S para formar un grupo $\mathbf{R^{2'}}$ bicíclico que está opcionalmente sustituido con 1-6 grupos $\mathbf{R^{B'}}$;

(iv) $\mathbf{X^{1'}}$ y $\mathbf{X^{2'}}$ se seleccionan, 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 seleccionan, independientemente, de 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 seleccionados independientemente;

(v) cada ≡ representa un enlace simple o doble, siempre que no más de un ≡ sea un enlace doble;

(vi) cada $\mathbf{R^{3'}}$ se selecciona 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 seleccionados independientemente;

(vii) $\mathbf{n}$ es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, y 3; y

(viii) $\mathbf{Z^{1'}}$, $\mathbf{Z^{2'}}$, y $\mathbf{Z^{3'}}$ se seleccionan, 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.

19. El compuesto de acuerdo con la modalidad 18, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{R^{0'}}$ se selecciona de anillos heteroarilo.

20. El compuesto de la modalidad 18, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{R^{0'}}$ es fenilo.

21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17 a 20, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{R^{0'}}$ no está sustituido.

22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17 a 20, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{R^{0'}}$ está sustituido con 1-2 sustituyentes.

23. El compuesto de acuerdo con la modalidad 22, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde los 1-2 sustituyentes se seleccionan, independientemente, de halógenos, grupos alquilo $C_1$-$C_4$, y grupos alcoxi $C_1$-$C_4$.

24. El compuesto de acuerdo con la modalidad 23, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde los 1-2 sustituyentes se seleccionan, independientemente, de flúor, metilo y metoxi.

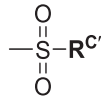
25. El compuesto de acuerdo con la modalidad 18, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{R^{1'}}$ se selecciona de grupos alquilo $C_1$-$C_4$ lineales y modificados y grupos alquilo $C_4$-$C_6$ cíclicos.

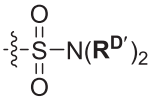
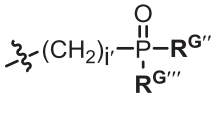
26. El compuesto de acuerdo con la modalidad 25, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{R^{1'}}$ se selecciona de grupos alquilo $C_3$ ramificados y grupos alquilo $C_6$ cíclicos.

27. El compuesto de acuerdo con la modalidad 26, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{R^{1'}}$ se selecciona de grupos alquilo $C_4$-$C_6$ cíclicos, en donde 1 átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo.

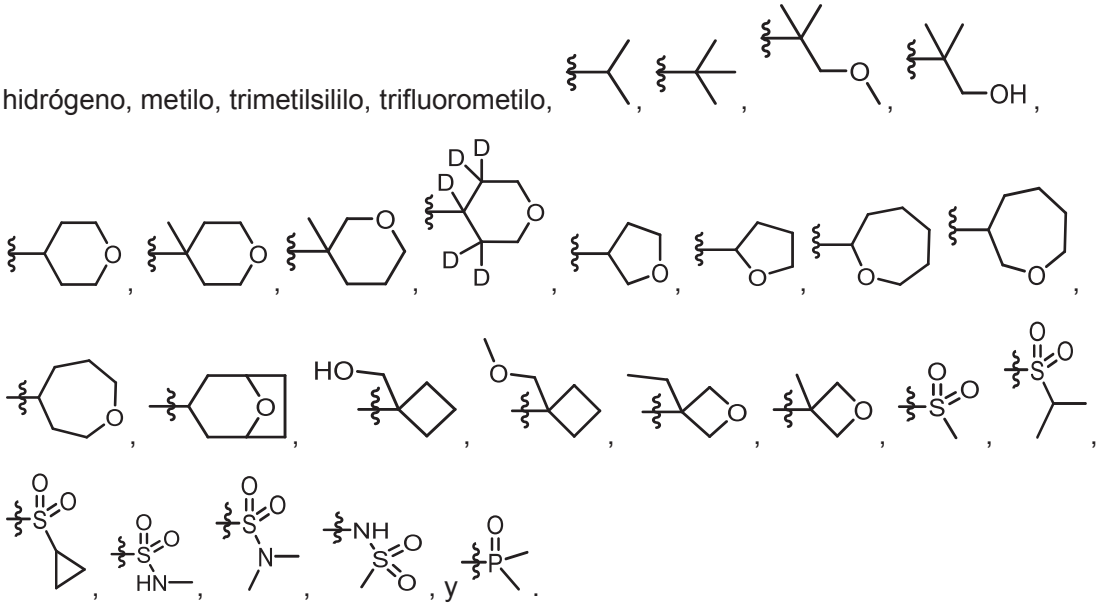
28. El compuesto de acuerdo con la modalidad 27, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{R^{1'}}$ se selecciona de grupos alquilo $C_6$ cíclicos, en donde 1 átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo.

29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 25-28, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde el grupo alquilo está sustituido con un sustituyente de metilo, etilo, metoxi y/o hidroxi.

30. El compuesto de acuerdo con la modalidad 18, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{R^{1'}}$ se selecciona de grupos  , en donde $\mathbf{R^{C'}}$ se selecciona de (a) grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, (b) grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, (c) grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, y (d) grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, o en donde $\mathbf{R^{1'}}$ se

selecciona de grupos  , en donde cada $\mathbf{R^{D'}}$ se selecciona, independientemente, de (e) grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos y (f) grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, o en donde $\mathbf{R^{1'}}$ se selecciona de grupos  , en donde cada uno de $\mathbf{R^{G''}}$ y $\mathbf{R^{G'''}}$ se selecciona, independientemente, de (g) grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos y (h) grupos alquilo $C_1$-$C_8$ lineales, ramificados y cíclicos sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales.

31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 25 a 30, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero, un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{R^{1'}}$ se selecciona de:

hidrógeno, metilo, trimetilsililo, trifluorometilo, 

32. El compuesto de acuerdo con la modalidad 18, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde al menos uno de $\mathbf{Z^{1'}}$, $\mathbf{Z^{2'}}$, y $\mathbf{Z^{3'}}$ es nitrógeno.

33. El compuesto de acuerdo con la modalidad 32, un tautómero de este, una sal

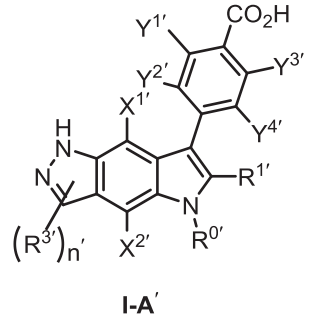
farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde dos de $\mathbf{Z^{1'}}$, $\mathbf{Z^{2'}}$, y $\mathbf{Z^{3'}}$ son nitrógeno y el otro se selecciona de carbono y nitrógeno.

34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 18 a 33, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde cada $\mathbf{R^{3'}}$ se selecciona, independientemente, de hidrógeno y grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales.

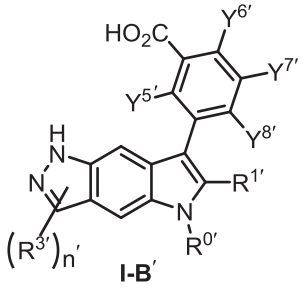
35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 18 a 35, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde $\mathbf{X^{1'}}$ y $\mathbf{X^{2'}}$ se seleccionan, independientemente, de hidrógeno y halógeno.

36. El compuesto de acuerdo con la modalidad 35, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde cada uno de $\mathbf{X^{1'}}$ y $\mathbf{X^{2'}}$ es hidrógeno.

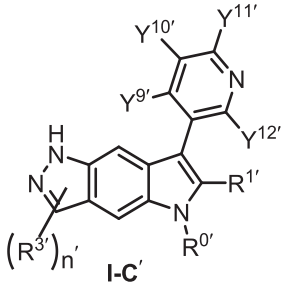
37. El compuesto de acuerdo con la modalidad 18, seleccionado de los compuestos de la Fórmula **I-A´**, **I-B´**, **I-C´**, **I-D´**, **I-E´**, **I-F´**, **I-G´**, e **I-H´**



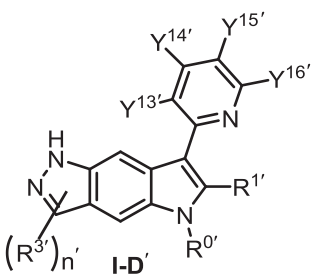

**I-A′**



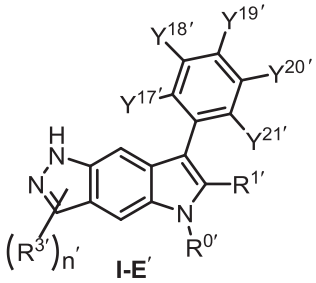

**I-B′**



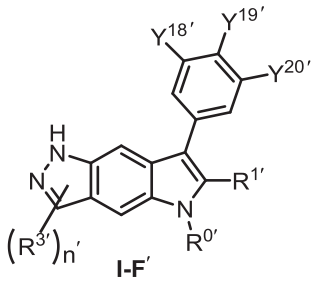

**I-C′**



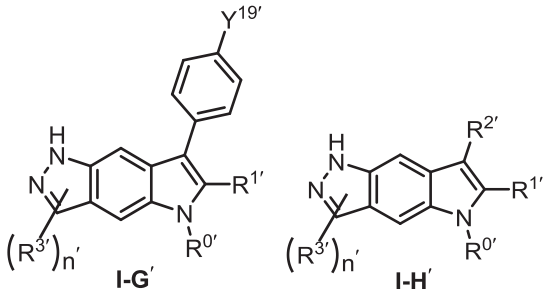

**I-D′**




**I-E′**




**I-F′**



**I-G´** **I-H´**

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

**$R^{0´}$, $R^{1´}$**, **$R^{2´}$**, **$R^{3´}$**, y **n´** se definen para los compuestos de la Fórmula (**I´**)

**$X^{1´}$** y **$X^{2´}$** se seleccionan, independientemente, de hidrógeno y flúor, o **$X^{1´}$** es flúor y **$X^{2´}$** es hidrógeno, o **$X^{2´}$** es flúor y **$X^{1´}$** es hidrógeno, o cada uno de **$X^{1´}$** y **$X^{2´}$** es hidrógeno,

**$Y^{1´}$**, **$Y^{2´}$**, **$Y^{3´}$**, e **$Y^{4´}$** se seleccionan, independientemente, de

hidrógeno,

ciano,

grupos halógeno,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

hidroxi,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos;

**$Y^{5´}$**, **$Y^{6´}$**, **$Y^{7´}$**, e **$Y^{8´}$** se seleccionan, independientemente, de

hidrógeno,

grupos halógeno,

hidroxi,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes de halógenos seleccionados independientemente, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

**$Y^{9´}$**, **$Y^{10´}$**, **$Y^{11´}$**, **$Y^{12´}$**, **$Y^{13´}$**, **$Y^{14´}$**, **$Y^{15´}$**, e **$Y^{16´}$** se seleccionan, independientemente, de

ácido carboxílico,

hidrógeno,

grupos halógeno,

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes de halógenos seleccionados independientemente, y

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos,

$Y^{17'}$, $Y^{18'}$, $Y^{19'}$, $Y^{20'}$, e $Y^{21'}$ se seleccionan, independientemente, de

hidrógeno,

ácido carboxílico,

grupos halógeno,

ciano,

hidroxi,

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

halógenos,

hidroxi, y

ácido carboxílico,

grupos alcoxi $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos que están opcionalmente sustituidos con un grupo de ácido carboxílico,

dihidroxiborilo,

ácido sulfónico,

ácido carboxílico opcionalmente esterificado con un ácido urónico,

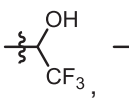
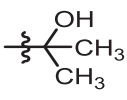
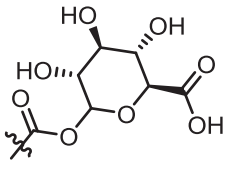
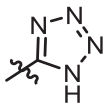
grupos tetrazolilo,

grupos aminosulfonilo, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, de

grupos alquilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos, y

grupos alquilsulfonilo $C_1$-$C_6$ lineales, ramificados y cíclicos

con la condición de que, en la Fórmula **I-E´**, al menos uno de $Y^{17'}$, $Y^{18'}$, $Y^{19'}$, $Y^{20'}$, e $Y^{21'}$ sea hidrógeno.

38. El compuesto de acuerdo con la modalidad 37, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, en donde uno o más de $Y^{17'}$, $Y^{18'}$, $Y^{19'}$, $Y^{20'}$, e $Y^{21'}$ se selecciona de metilo, metoxi, ciano, flúor, hidroxi, $-CF_3$, $-B(OH)_2$, $-SO_2NHMe$, $-SO_2Me$, $-SO_2H$, $-CH_2CO_2H$,  ,  ,  , y  .

39. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la

modalidad 18, un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y/o un derivado deuterado de la sal, y un portador farmacéuticamente aceptable.

40. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita al menos un compuesto seleccionado de los compuestos, los tautómeros, las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados deuterados de acuerdo con cualquiera de las modalidades 18 a 38, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 39.

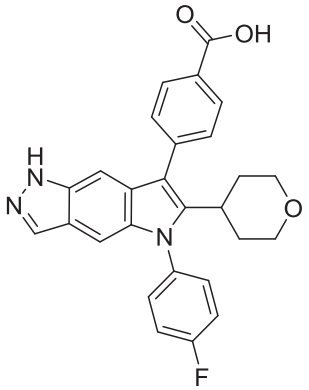
41. El método de acuerdo con la modalidad 40, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

42. El método de acuerdo con la modalidad 41, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

43. El método de acuerdo con la modalidad 41, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

44. Un método para modular la actividad de la alfa-1 antitripsina que comprende poner en contacto dicha alfa-1 antitripsina con al menos un compuesto seleccionado de los compuestos, los tautómeros, las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados deuterados de acuerdo con cualquiera de las modalidades 18 a 38, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 39.

45. La Forma A del Compuesto 33 sustancialmente cristalina




(Compuesto 33).

46. La Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 45, en donde el

Compuesto 33 es la Forma A del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

47. La Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 45 o la modalidad 46, en donde la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 19,2 ± 0,2 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 15,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,5 ± 0,2 grados dos-theta.

48. La Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 45 o la modalidad 46, en donde la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 19,2 ± 0,2 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 15,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,5 ± 0,2 grados dos-theta.

49. La Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 45 o la modalidad 46, en donde la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en (a) 19,2 ± 0,2 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 15,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,5 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco señales seleccionadas de 11,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,2 ± 0,2 grados dos-theta, 16,0 ± 0,2 grados dos-theta, 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 21,3 ± 0,2 grados dos-theta, 21,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 25,5 ± 0,2 grados dos-theta.

50. La Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 45 o la modalidad 46, en donde la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 11,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,2 ± 0,2 grados dos-theta, 15,5 ± 0,2 grados dos-theta, 16,0 ± 0,2 grados dos-theta, 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, 19,2 ± 0,2 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 21,3 ± 0,2 grados dos-theta, 21,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 25,5 ± 0,2 grados dos-theta.

51. La Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 45 o la modalidad 46, en donde la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 1A.**

52. La Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 45-51, en donde la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de $^{13}C$ ($^{13}C$ ssNMR) con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de 173,5 ± 0,2 ppm, 142,9 ± 0,2 ppm, 136,5 ± 0,2 ppm, 131,8 ± 0,2 ppm, 127,9 ± 0,2 ppm, 112,8 ± 0,2 ppm, 95,0 ± 0,2 ppm, 67,4 ± 0,2 ppm, y 30,8 ±

0,2 ppm.

53. La Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 45-51, en donde la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{13}C$ ssNMR con picos en 173,5 ± 0,2 ppm, 142,9 ± 0,2 ppm, 136,5 ± 0,2 ppm, 131,8 ± 0,2 ppm, 127,9 ± 0,2 ppm, 112,8 ± 0,2 ppm, 95,0 ± 0,2 ppm, 67,4 ± 0,2 ppm, y 30,8 ± 0,2 ppm.

54. La Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 45-51, en donde la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{13}C$ ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 1B.**

55. La Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 45-54, en donde la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de $^{19}F$ ($^{19}F$ ssNMR) que tiene un pico en -109,3 ± 0,2 ppm.

56. La Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 45-54, en donde la Forma A del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{19}F$ ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 1C**.

57. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 45-56, y un portador farmacéuticamente aceptable.

58. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 45-56, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 57.

59. El método de acuerdo con la modalidad 58, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

60. El método de acuerdo con la modalidad 58, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

61. El método de acuerdo con la modalidad 58, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

62. Uso de la Forma A del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades

45-56 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

63. La Forma B del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

64. La Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 63, en donde el Compuesto 33 es la Forma B del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

65. La Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 63 o la modalidad 64, en donde la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 9,2 ± 0,2 grados dos-theta, 4,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,1 ± 0,2 grados dos-theta.

66. La Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 63 o la modalidad 64, en donde la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 9,2 ± 0,2 grados dos-theta, 4,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,1 ± 0,2 grados dos-theta.

67. La Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 63 o la modalidad 64, en donde la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en (a) 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 9,2 ± 0,2 grados dos-theta, 4,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,1 ± 0,2; y (b) al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos ocho o al menos diez señales seleccionadas de 9,9 ± 0,2 grados dos-theta, 11,0 ± 0,2 grados dos-theta, 12,7 ± 0,2 grados dos-theta, 14,3 ± 0,2 grados dos-theta, 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, 16,8 ± 0,2 grados dos-theta, 17,1 ± 0,2 grados dos-theta, 18,1 ± 0,2 grados dos-theta, 18,4 ± 0,2 grados dos-theta, 19,8 ± 0,2 grados dos-theta, 20,6 ± 0,2 grados dos-theta, 21,4 ± 0,2 grados dos-theta, 22,3 ± 0,2 grados dos-theta, 23,6 ± 0,2 grados dos-theta, 24,7 ± 0,2 grados dos-theta, 26,6 ± 0,2 grados dos-theta, 27,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 28,9 ± 0,2 grados dos-theta.

68. La Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 63 o la modalidad 64, en donde la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 4,5 ± 0,2 grados dos-theta, 9,2 ± 0,2 grados dos-theta, 15,1 ± 0,2 grados dos-theta, 17,1 ± 0,2 grados dos-theta, 18,1 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 22,3 ± 0,2 grados dos-theta, 26,6 ± 0,2 grados dos-theta, y 27,4 ± 0,2 grados dos-theta.

69. La Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 63 o la modalidad 64, en donde la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo

sustancialmente similar al de la **FIGURA 2A.**

70. La Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 63-69, en donde la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de $^{13}C$ ($^{13}C$ ssNMR) con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de 167,9 ± 0,2 ppm, 143,9 ± 0,2 ppm, 133,1 ± 0,2 ppm, 130,1 ± 0,2 ppm, 120,4 ± 0,2 ppm, 100,9 ± 0,2 ppm, 34,1 ± 0,2 ppm, y 31,9 ± 0,2 ppm.

71. La Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 63-69, en donde la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{13}C$ ssNMR con picos en 167,9 ± 0,2 ppm, 143,9 ± 0,2 ppm, 133,1 ± 0,2 ppm, 130,1 ± 0,2 ppm, 120,4 ± 0,2 ppm, 100,9 ± 0,2 ppm, 34,1 ± 0,2 ppm, y 31,9 ± 0,2 ppm.

72. La Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 63-69, en donde la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{13}C$ ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 2B.**

73. La Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 63-72, en donde la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de $^{19}F$ ($^{19}F$ ssNMR) que tiene un pico en uno o más de -110,2 ± 0,2 ppm, 111,6 ± 0,2 ppm, y -115,6 ± 0,2 ppm.

74. La Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 63-72, en donde la Forma B del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{19}F$ ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 2C**.

75. Una composición farmacéutica que comprende la Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 63-74, y un portador farmacéuticamente aceptable.

76. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 63-74, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 75.

77. El método de acuerdo con la modalidad 76, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

78. El método de acuerdo con la modalidad 76, en donde el paciente tiene una mutación

de SZ en la alfa-1 antitripsina.

79. El método de acuerdo con la modalidad 76, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

80. Uso de la Forma B del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 63-74 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

81. La Forma A del solvato de diclorometano (DCM) del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

82. La Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 81, en donde el Compuesto 33 es la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

83. La Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 81 o la modalidad 82, en donde la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 14,4 ± 0,2 grados dos-theta.

84. La Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 81 o la modalidad 82, en donde la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 14,4 ± 0,2 grados dos-theta.

85. La Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 81 o la modalidad 82, en donde la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en (a) 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 14,4 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos ocho o al menos diez señales seleccionadas de 7,1 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 ± 0,2 grados dos-theta, 9,0 ± 0,2 grados dos-theta, 10,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,3 ± 0,2 grados dos-theta, 13,9 ± 0,2 grados dos-theta, 17,2 ± 0,2 grados dos-theta, 20,3 ± 0,2 grados dos-theta, 21,7 ± 0,2 grados dos-theta, 22,6 ± 0,2 grados dos-theta, 22,8 ± 0,2 grados dos-theta, 23,4 ± 0,2 grados dos-theta, 24,0 ± 0,2 grados dos-theta, 26,6 ± 0,2 grados dos-theta, 27,1 ± 0,2 grados dos-theta, 27,7 ± 0,2 grados dos-theta, 28,3 ± 0,2 grados dos-theta.

86. La Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 81 o

la modalidad 82, en donde la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 3A.**

87. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 81-86, y un portador farmacéuticamente aceptable.

88. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 81-86, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 87.

89. El método de acuerdo con la modalidad 88, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

90. El método de acuerdo con la modalidad 88, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

91. El método de acuerdo con la modalidad 88, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

92. Uso de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 81-86 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

93. La Forma A del hidrato del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

94. La Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 93, en donde el Compuesto 33 es la Forma A del hidrato del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

95. La Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 93 o la modalidad 94, en donde la Forma A hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 16,6 ± 0,2 grados dos-theta.

96. La Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 93 o la modalidad 94, en donde la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un

difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 16,6 ± 0,2 grados dos-theta.

97. La Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 93 o la modalidad 94, en donde la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 16,6 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos diez señales seleccionadas de 13,6 ± 0,2 grados dos-theta, 18,4 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 ± 0,2 grados dos-theta, 20,8 ± 0,2 grados dos-theta, 21,1 ± 0,2 grados dos-theta, 21,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,6 ± 0,2 grados dos-theta, 21,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 24,8 ± 0,2 grados dos-theta.

98. La Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 63 o la modalidad 64, en donde la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 4A.**

99. La Forma A del hidrato del Compuesto de acuerdo con la modalidad 93 o la modalidad 94, en donde la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un sistema de cristal triclínico, un grupo espacial *P*-1, y las siguientes dimensiones de células unitarias medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu $K_\alpha$ (λ=1,54178 Å) y un detector CMOS:

| | |
|---|---|
| a (Å) | 9,98 ± ,01 |
| b (Å) | 10,42 ± ,01 |
| c (Å) | 11,30 ± ,01 |
| α (°) | 74,06 ± ,02 |
| β (°) | 78,91 ± ,02 |
| γ (°) | 84,14 ± ,02 |
| V (Å3) | 1107,3 ± 1,8 |
| Z/Z′ | 2/1 |

100. La Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-99, en donde la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de $^{13}C$ ($^{13}C$ ssNMR) con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de 172,3 ± 0,2 ppm, 141,6 ± 0,2 ppm, 134,8 ± 0,2 ppm, 132,4 ± 0,2 ppm, 129,6 ± 0,2 ppm, 123,1 ± 0,2 ppm, 32,8 ± 0,2 ppm, y 28,4 ± 0,2 ppm.

101. La Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-99, en donde la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{13}$C ssNMR con picos en 172,3 ± 0,2 ppm, 141,6 ± 0,2 ppm, 134,8 ± 0,2 ppm, 132,4 ± 0,2 ppm, 129,6 ± 0,2 ppm, 123,1 ± 0,2 ppm, 32,8 ± 0,2 ppm, y 28,4 ± 0,2 ppm.

102. La Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-99, en donde la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{13}$C ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 4B.**

103. La Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-102, en donde la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de $^{19}$F ($^{19}$F ssNMR) que tiene un pico en -103,1 ± 0,2 ppm.

104. La Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-102, en donde la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{19}$F ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 4C**.

105. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-104, y un portador farmacéuticamente aceptable.

106. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 93-104, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 105.

107. El método de acuerdo con la modalidad 106, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

108. El método de acuerdo con la modalidad 106, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

109. El método de acuerdo con la modalidad 106, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

110. Uso de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las

modalidades 94-104 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

111. La Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

112. La Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 111, en donde el Compuesto 33 es la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

113. La Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 111 o la modalidad 112, en donde la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 16,6 ± 0,2 grados dos-theta y 17,4 ± 0,2 grados dos-theta.

114. La Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 111 o la modalidad 112, en donde la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 16,6 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,4 ± 0,2 grados dos-theta.

115. La Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 111 o la modalidad 112, en donde la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en (a) 16,6 ± 0,2 grados dos-theta y 17,4 ± 0,2 grados dos-theta y (b) uno o más de 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 18,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,4 ± 0,2 grados dos-theta.

116. La Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 111 o la modalidad 112, en donde la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 16,6 ± 0,2 grados dos-theta, 17,4 ± 0,2 grados dos-theta, 18,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,4 ± 0,2 grados dos-theta.

117. La Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 111 o la modalidad 112, en donde la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 5A.**

118. La Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto de acuerdo con la

modalidad 111 o la modalidad 112, en donde la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se caracteriza por un sistema de cristal triclínico, un grupo espacial *P*-1, y las siguientes dimensiones de células unitarias medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu $K_\alpha$ (λ=1,54178 Å) y un detector CMOS:

| | |
|---|---|
| a (Å) | 10,02 ± ,01 |
| b (Å) | 10,43 ± ,01 |
| c (Å) | 11,25 ± ,01 |
| α (°) | 74,50 ± ,01 |
| β (°) | 79,62 ± ,01 |
| γ (°) | 84,98 ± ,01 |
| V (Å3) | 1113,5 ± 1,8 |
| Z/Z′ | 2/1 |

119. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 111-118, y un portador farmacéuticamente aceptable.

120. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 111-118, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 119.

121. El método de acuerdo con la modalidad 120, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

122. El método de acuerdo con la modalidad 120, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

123. El método de acuerdo con la modalidad 120, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

124. Uso de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 111-118 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

125. La Forma C del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

126. La Forma C del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 125, en donde el Compuesto 33 es la Forma C del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

127. La Forma C del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 125 o la modalidad 126, en donde la Forma C del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,4 ± 0,2 grados dos-theta.

128. La Forma C del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 125 o la modalidad 126, en donde la Forma C del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en (a) 9,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,4 ± 0,2 grados dos-theta, y (b) 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, y/o 21,0 ± 0,2 grados dos-theta.

129. La Forma C del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 125 o la modalidad 126, en donde la Forma C del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,4 ± 0,2 grados dos-theta, 15,4 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,0 ± 0,2 grados dos-theta.

130. La Forma C del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 125 o la modalidad 126, en donde la Forma C del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en al menos cuatro, al menos seis, u ocho valores de dos-theta seleccionados de 9,4 ± 0,2 grados dos-theta, 15,4 ± 0,2 grados dos-theta, 18,2 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, 19,6 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 21,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,5 ± 0,2 grados dos-theta.

131. La Forma C del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 125 o la modalidad 126, en donde la Forma C del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 6A.**

132. Una composición farmacéutica que comprende la Forma C del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 125-131, y un portador farmacéuticamente aceptable.

133. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma C del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 125-131, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 132.

134. El método de acuerdo con la modalidad 133, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

135. El método de acuerdo con la modalidad 133, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

136. El método de acuerdo con la modalidad 133, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

137. Uso de la Forma C del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 125-131 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

138. La Forma D del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

139. La Forma D del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 138, en donde el Compuesto 33 es la Forma D del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

140. La Forma D del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 138 o la modalidad 139, en donde la Forma D del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 14,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 24,0 ± 0,2 grados dos-theta.

141. La Forma D del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 138 o la modalidad 139, en donde la Forma D del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en (a) 14,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 24,0 ± 0,2 grados dos-theta, y (b) 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, y/o 20,5 ± 0,2 grados dos-theta.

142. La Forma D del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 138 o la modalidad 139, en donde la Forma D del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 14,4 ± 0,2 grados dos-theta, 20,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 24,0 ± 0,2 grados dos-theta.

143. La Forma D del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 138 o la modalidad 139, en donde la Forma D del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, o al menos diez valores de dos-theta seleccionados de 7,8 ± 0,2 grados dos-theta, 8,2 ± 0,2 grados dos-theta, 8,6 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 14,4 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,6 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 ± 0,2 grados dos-theta, 20,1 ± 0,2 grados dos-theta, 20,5 ± 0,2 grados dos-theta, 21,9 ± 0,2 grados dos-theta, 24,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 24,3 ± 0,2 grados dos-theta.

144. La Forma D del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 137 o la modalidad 138, en donde la Forma D del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 7A.**

145. Una composición farmacéutica que comprende la Forma D del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 138-144, y un portador farmacéuticamente aceptable.

146. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma D del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 138-144, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 145.

147. El método de acuerdo con la modalidad 146, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

148. El método de acuerdo con la modalidad 146, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

149. El método de acuerdo con la modalidad 146, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

150. Uso de la Forma D del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 138-144 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

151. La Forma E del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

152. La Forma E del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 151, en donde el Compuesto 33 es la Forma E del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

153. La Forma E del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 151 o la modalidad 152, en donde la Forma E del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,9 ± 0,2 grados dos-theta.

154. La Forma E del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 151 o la modalidad 152, en donde la Forma E del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en (a) 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,9 ± 0,2 grados dos-theta, y (b) 12,6 ± 0,2 grados dos-theta, y/o 20,7 ± 0,2 grados dos-theta.

155. La Forma E del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 151 o la modalidad 152, en donde la Forma E del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 12,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, 17,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,7 ± 0,2 grados dos-theta.

156. La Forma E del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 151 o la modalidad 152, en donde la Forma E del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, al menos diez, o al menos doce valores de dos-theta seleccionados de 7,9 ± 0,2 grados dos-theta, 11,2 ± 0,2 grados dos-theta, 12,6 ± 0,2 grados dos-theta, 12,8 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 16,2 ± 0,2 grados dos-theta, 17,9 ± 0,2 grados dos-theta, 19,9 ± 0,2 grados dos-theta, 20,7 ± 0,2 grados dos-theta, 21,1 ± 0,2 grados dos-theta, 22,5 ± 0,2 grados dos-theta, 22,8 ± 0,2 grados dos-theta, 24,1 ± 0,2 grados dos-theta, 25,0 ± 0,2 grados dos-theta, 27,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 28,9 ± 0,2 grados dos-theta.

157. La Forma E del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 150 o la modalidad 151, en donde la Forma E del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 8A.**

158. Una composición farmacéutica que comprende la Forma E del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 151-157, y un portador farmacéuticamente aceptable.

159. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma E del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 151-157, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 143.

160. El método de acuerdo con la modalidad 159, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

161. El método de acuerdo con la modalidad 159, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

162. El método de acuerdo con la modalidad 159, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

163. Uso de la Forma E del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 151-157 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

164. La Forma F del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

165. La Forma F del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 164, en donde el Compuesto 33 es la Forma F del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

166. La Forma F del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 164 o la modalidad 165, en donde la Forma F del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más valores de dos-theta seleccionados de 8,6 ± 0,2 grados dos-theta, 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 23,0 ± 0,2 grados dos-theta.

167. La Forma F del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 164 o la modalidad 165, en donde la Forma F del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 8,6 ± 0,2 grados dos-theta, 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 23,0 ± 0,2 grados dos-theta.

168. La Forma F del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 151 o la modalidad 152, en donde la Forma F del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, al menos diez, o al menos doce valores de dos-theta seleccionados de 7,7 ± 0,2 grados dos-theta, 8,6 ± 0,2 grados dos-theta, 11,4 ± 0,2 grados dos-theta, 11,6 ± 0,2 grados dos-theta, 12,2 ± 0,2 grados dos-theta, 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,2 ± 0,2 grados dos-theta, 14,9 ± 0,2 grados dos-theta, 17,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,4 ± 0,2 grados dos-theta, 17,8 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, 20,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,6 ± 0,2 grados dos-theta, 22,6 ± 0,2 grados dos-theta, 22,8 ± 0,2 grados dos-theta, 23,0 ± 0,2 grados dos-theta, 23,3 ± 0,2 grados dos-theta, 24,0 ± 0,2 grados dos-theta, 24,2 ± 0,2 grados dos-theta, 24,9 ± 0,2 grados dos-theta, 25,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 26,4 ± 0,2 grados dos-theta.

169. La Forma F del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 150 o la modalidad 151, en donde la Forma F del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 9A.**

170. Una composición farmacéutica que comprende la Forma F del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 164-169, y un portador farmacéuticamente aceptable.

171. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar

a un paciente que lo necesita la Forma F del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 164-169, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 170.

172. El método de acuerdo con la modalidad 171, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

173. El método de acuerdo con la modalidad 171, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

174. El método de acuerdo con la modalidad 171, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

175. Uso de la Forma F del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 164-169 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

176. La Forma G del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

177. La Forma G del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 176, en donde el Compuesto 33 es la Forma G del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

178. La Forma G del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 176 o la modalidad 177, en donde la Forma G del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más valores de dos-theta seleccionados de 19,8 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,8 ± 0,2 grados dos-theta.

179. La Forma G del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 176 o la modalidad 177, en donde la Forma G del Compuesto 33 se caracteriza por señales de un difractograma de rayos X en polvo en 19,8 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,8 ± 0,2 grados dos-theta.

180. La Forma G del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 176 o la modalidad 177, en donde la Forma G del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, al menos diez o al menos doce valores de dos-theta seleccionados de 9,3 ± 0,2 grados dos-theta, 10,8 ± 0,2 grados dos-theta, 11,5 ± 0,2 grados dos-theta, 12,6 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, 18,4 ± 0,2 grados dos-theta, 19,1 ± 0,2 grados dos-theta, 19,8 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 20,8 ± 0,2 grados dos-theta, 21,6 ± 0,2 grados dos-theta, 22,6 ± 0,2 grados dos-theta, 23,4 ± 0,2 grados dos-theta, 24,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 25,5

± 0,2 grados dos-theta.

181. La Forma G del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 176 o la modalidad 177, en donde la Forma G del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 10A.**

182. Una composición farmacéutica que comprende la Forma G del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 176-181, y un portador farmacéuticamente aceptable.

183. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma G del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 176-181, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 182.

184. El método de acuerdo con la modalidad 183, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

185. El método de acuerdo con la modalidad 183, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

186. El método de acuerdo con la modalidad 183, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

187. Uso de la Forma G del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 176-181 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

188. La Forma H del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

189. La Forma H del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 188, en donde el Compuesto 33 es la Forma H del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

190. La Forma H del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 188 o la modalidad 189, en donde la Forma H del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más valores de dos-theta seleccionados de 5,0 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,5 ± 0,2 grados dos-theta.

191. La Forma H del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 188 o la modalidad 189, en donde la Forma H del Compuesto 33 se caracteriza por señales de un difractograma de

rayos X en polvo en 5,0 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,5 ± 0,2 grados dos-theta.

192. La Forma H del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 188 o la modalidad 189, en donde la Forma H del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, al menos diez o al menos doce valores de dos-theta seleccionados de 5,0 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 grados dos-theta, 15,0 grados dos-theta, 17,6 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,7 grados dos-theta.

193. La Forma H del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 188 o la modalidad 189, en donde la Forma H del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 5,0 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 grados dos-theta, 15,0 grados dos-theta, 17,6 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,7 grados dos-theta.

194. La Forma H del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 188 o la modalidad 189, en donde la Forma H del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 11A.**

195. Una composición farmacéutica que comprende la Forma H del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 188-194, y un portador farmacéuticamente aceptable.

196. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma H del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 188-194, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 195.

197. El método de acuerdo con la modalidad 196, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

198. El método de acuerdo con la modalidad 196, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

199. El método de acuerdo con la modalidad 196, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

200. Uso de la Forma H del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades

188-194 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

214. La Forma I del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

215. La Forma I del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 214, en donde el Compuesto 33 es la Forma I del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

216. La Forma I del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 214 o la modalidad 215, en donde la Forma I del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,3 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,0 ± 0,2 grados dos-theta.

217. La Forma I del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 214 o la modalidad 215, en donde la Forma I del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis valores de dos-theta seleccionados de 9,3 ± 0,2 grados dos-theta, 15,4 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,6 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,0 ± 0,2 grados dos-theta.

218. La Forma I del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 214 o la modalidad 215, en donde la Forma I del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,3 ± 0,2 grados dos-theta, 15,4 ± 0,2 grados dos-theta, 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,6 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,0 ± 0,2 grados dos-theta.

219. La Forma I del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 214 o la modalidad 215, en donde la Forma I del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 12C.**

220. Una composición farmacéutica que comprende la Forma I del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 214-219, y un portador farmacéuticamente aceptable.

221. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma I del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 214-219, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 220.

222. El método de acuerdo con la modalidad 221, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

223. El método de acuerdo con la modalidad 221, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

224. El método de acuerdo con la modalidad 221, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

225. Uso de la Forma I del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 214-219 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

226. La Forma A del solvato de tetrahidrofurano (THF) del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

227. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 226, en donde el Compuesto 33 es la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

228. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 226 o la modalidad 227, en donde la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en 8,2 ± 0,2 grados dos-theta, y 8,5 ± 0,2 grados dos-theta.

229. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 226 o la modalidad 227, en donde la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en 19,1 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,4 ± 0,2 grados dos-theta.

230. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 226 o la modalidad 227, en donde la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 8,2 ± 0,2 grados dos-theta, 8,5 ± 0,2 grados dos-theta, 19,1 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,4 ± 0,2 grados dos-theta.

231. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 226 o la modalidad 227, en donde la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, o al menos diez valores de dos-theta seleccionados de 8,2 ± 0,2 grados

dos-theta, 8,5 ± 0,2 grados dos-theta, 9,5 ± 0,2 grados dos-theta, 11,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,1 ± 0,2 grados dos-theta, 17,8 ± 0,2 grados dos-theta, 19,1 ± 0,2 grados dos-theta, 19,4 ± 0,2 grados dos-theta, 20,5 ± 0,2 grados dos-theta, 21,1 ± 0,2 grados dos-theta, 21,2 ± 0,2 grados dos-theta, 21,5 ± 0,2 grados dos-theta, 22,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 23,1 ± 0,2 grados dos-theta.

232. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 226 o la modalidad 227, en donde la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 13A**.

233. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 226 o la modalidad 227, en donde la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un sistema de cristal ortorrómbico, un grupo espacial Pca21, y las siguientes dimensiones de células unitarias medidas a 100°K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu $K_\alpha$ (λ=1,54178 Å) y un detector CMOS:

| | |
|---|---|
| a (Å) | 25,12 ± ,01 |
| b (Å) | 11,98 ± ,01 |
| c (Å) | 17,7 ± 0,1 |
| α (°) | 90 |
| β (°) | 90 |
| γ (°) | 90 |
| V (Å3) | 5327 ± 30 |
| *Z/Z'* | 4/2 |

234. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 226-233, en donde la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de $^{13}C$ ($^{13}C$ ssNMR) con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de 165,8 ± 0,2 ppm, 140,0 ± 0,2 ppm, 133,9 ± 0,2 ppm, 121,2 ± 0,2 ppm, 114,3 ± 0,2 ppm, 96,1 ± 0,2 ppm, 69,0 ± 0,2 ppm, 25,7 ± 0,2 ppm, y 25,3 ± 0,2 ppm.

235. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 226-233, en donde la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por tener un espectro de $^{13}C$ ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 13B.**

236. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las

modalidades 226-235, en donde la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de $^{19}F$ ($^{19}F$ ssNMR) que tiene un pico en -110,5 ± 0,2 ppm y/o -113,0 ± 0,2 ppm.

237. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 226-236, en donde la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se caracteriza por un espectro de $^{19}F$ ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 13C**.

238. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 226-237, y un portador farmacéuticamente aceptable.

239. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 201-206, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 238.

240. El método de acuerdo con la modalidad 239, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

241. El método de acuerdo con la modalidad 239, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

242. El método de acuerdo con la modalidad 239, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

243. Uso de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 226-237 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

244. La Forma J del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

245. La Forma J del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 244, en donde el Compuesto 33 es la Forma J del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

246. La Forma J del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 244 o la modalidad 245, en donde la Forma J del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en uno o más de 6,6 ± 0,2 grados dos-theta, 7,5 ± 0,2 grados dos-

theta, y 15,0 ± 0,2 grados dos-theta.

247. La Forma J del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 244 o la modalidad 245, en donde la Forma J del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 6,6 ± 0,2 grados dos-theta, 7,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,0 ± 0,2 grados dos-theta.

248. La Forma J del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 244 o la modalidad 245, en donde la Forma J del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 6,6 ± 0,2 grados dos-theta, 7,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 15,0 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, o al menos diez valores de dos-theta seleccionados de 10,3 ± 0,2 grados dos-theta, 15,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,0 ± 0,2 grados dos-theta, 16,8 ± 0,2 grados dos-theta, 17,9 ± 0,2 grados dos-theta, 19,4 ± 0,2 grados dos-theta, 19,9 ± 0,2 grados dos-theta, 20,1 ± 0,2 grados dos-theta, 20,6 ± 0,2 grados dos-theta, 20,8 ± 0,2 grados dos-theta, 21,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,7 ± 0,2 grados dos-theta, y 22,5 ± 0,2 grados dos-theta.

249. La Forma J del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 244 o la modalidad 245, en donde la Forma J del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 14A**.

250. Una composición farmacéutica que comprende la Forma J del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 244-249, y un portador farmacéuticamente aceptable.

251. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma J del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 244-249, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 250.

252. El método de acuerdo con la modalidad 251, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

253. El método de acuerdo con la modalidad 251, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

254. El método de acuerdo con la modalidad 252, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

255. Uso de la Forma J del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 244-249 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

256. La Forma K del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

257. La Forma K del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 256, en donde el Compuesto 33 es la Forma K del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

258. La Forma K del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 256 o la modalidad 257, en donde la Forma K del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en 14,5 ± 0,2 grados dos-theta.

259. La Forma K del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 256 o la modalidad 257, en donde la Forma K del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, y en uno o más de 9,7 ± 0,2 grados dos-theta, 19,7 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,5 ± 0,2 grados dos-theta.

260. La Forma K del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 256 o la modalidad 257, en donde la Forma K del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,7 ± 0,2 grados dos-theta, 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 19,7 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,5 ± 0,2 grados dos-theta.

261. La Forma K del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 256 o la modalidad 257, en donde la Forma K del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 9,7 ± 0,2 grados dos-theta, 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 19,7 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,5 ± 0,2 grados dos-theta; y una señal en al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis valores de dos-theta seleccionados de 11,2 ± 0,2 grados dos-theta, 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 17,0 ± 0,2 grados dos-theta, 19,1 ± 0,2 grados dos-theta, 19,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 24,4 ± 0,2 grados dos-theta.

262. La Forma K del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 256 o la modalidad 257, en donde la Forma K del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 15A**.

263. Una composición farmacéutica que comprende la Forma K del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 256-262, y un portador farmacéuticamente

aceptable.

264. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma K del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 256-262, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 263.

265. El método de acuerdo con la modalidad 264, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

266. El método de acuerdo con la modalidad 264, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

267. El método de acuerdo con la modalidad 264, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

268. Uso de la Forma K del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 256-262 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

269. La Forma A del solvato de 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

270. La Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 269, en donde el Compuesto 33 es la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

271. La Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 269 o la modalidad 270, en donde la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en 18,1 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, y/o 21,3 ± 0,2 grados dos-theta.

272. La Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 269 o la modalidad 270, en donde la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 se caracteriza por tener un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 18,1 ± 0,2 grados dos-theta, 19,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,3 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, al menos tres, o en cuatro valores de dos-theta seleccionados de 13,8 ± 0,2 grados dos-theta, 18,7 ± 0,2 grados dos-theta, 20,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,8 ± 0,2 grados dos-theta.

273. La Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 269 o la modalidad 270, en donde la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 16A**.

274. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 256-262, y un portador farmacéuticamente aceptable.

275. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 269-273, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 274.

276. El método de acuerdo con la modalidad 275, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

277. El método de acuerdo con la modalidad 275, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

278. El método de acuerdo con la modalidad 275, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

279. Uso de la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 269-273 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

280. La Forma L del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

281. La Forma L del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 280, en donde el Compuesto 33 es la Forma L del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

282. La Forma L del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 280 o la modalidad 281, en donde la Forma L del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en 14,5 ± 0,2 grados dos-theta.

283. La Forma L del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 280 o la modalidad 281, en donde la Forma L del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en

polvo que tiene señales en uno o más de 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 14,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,3 ± 0,2 grados dos-theta.

284. La Forma L del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 280 o la modalidad 281, en donde la Forma L del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 14,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,3 ± 0,2 grados dos-theta.

285. La Forma L del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 280 o la modalidad 281, en donde la Forma L del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 14,5 ± 0,2 grados dos-theta, 14,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 17,3 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho o al menos diez valores de dos-theta seleccionados de 7,0 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 ± 0,2 grados dos-theta, 9,9 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 17,6 ± 0,2 grados dos-theta, 17,9 ± 0,2 grados dos-theta, 18,6 ± 0,2 grados dos-theta, 18,8 ± 0,2 grados dos-theta, 19,7 ± 0,2 grados dos-theta, 20,2 ± 0,2 grados dos-theta, 20,4 ± 0,2 grados dos-theta, 20,7 ± 0,2 grados dos-theta, 20,9 ± 0,2 grados dos-theta, 21,0 ± 0,2 grados dos-theta, 21,9 ± 0,2 grados dos-theta, 22,2 ± 0,2 grados dos-theta, 23,1 ± 0,2 grados dos-theta, 23,6 ± 0,2 grados dos-theta, 27,1 ± 0,2 grados dos-theta, 28,6 ± 0,2 grados dos-theta, y 31,7 ± 0,2 grados dos-theta.

286. La Forma L del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 280 o la modalidad 281, en donde la Forma L del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 17A**.

287. Una composición farmacéutica que comprende la Forma L del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 281-286, y un portador farmacéuticamente aceptable.

288. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma L del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 281-286, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 287.

289. El método de acuerdo con la modalidad 288, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

290. El método de acuerdo con la modalidad 288, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

291. El método de acuerdo con la modalidad 288, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

292. Uso de la Forma L del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 281-286 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

293. La Forma M del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

294. La Forma M del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 293, en donde el Compuesto 33 es la Forma M del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

295. La Forma M del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 292 o la modalidad 293, en donde la Forma M del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más de 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta.

296. La Forma M del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 292 o la modalidad 293, en donde la Forma M del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta.

297. La Forma M del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 292 o la modalidad 293, en donde la Forma M del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 18,3 ± 0,2 grados dos-theta, 18,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro, valores de dos-theta seleccionados de 7,0 ± 0,2 grados dos-theta, 8,4 ± 0,2 grados dos-theta, 11,3 ± 0,2 grados dos-theta, 13,8 ± 0,2 grados dos-theta, 16,0 ± 0,2 grados dos-theta, 17,2 ± 0,2 grados dos-theta, 9,4 ± 0,2 grados dos-theta, 20,6 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta.

298. La Forma M del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 292 o la modalidad 293, en donde la Forma M del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 18A**.

299. Una composición farmacéutica que comprende la Forma M del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 293-298, y un portador farmacéuticamente aceptable.

300. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma M del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 293-298, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 299.

301. El método de acuerdo con la modalidad 300, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

302. El método de acuerdo con la modalidad 300, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

303. El método de acuerdo con la modalidad 300, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

304. Uso de la Forma M del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 293-298 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

305. La Forma N del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

306. La Forma N del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 305, en donde el Compuesto 33 es la Forma N del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

307. La Forma N del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 305 o la modalidad 306, en donde la Forma N del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más de 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 18,2 ± 0,2 grados dos-theta.

308. La Forma N del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 305 o la modalidad 306, en donde la Forma N del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 18,2 ± 0,2 grados dos-theta.

309. La Forma N del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 305 o la modalidad 306, en donde la Forma N del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 13,0 ± 0,2 grados dos-theta, 14,3 ± 0,2 grados dos-theta, y 18,2 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos dos, al menos cuatro, al menos seis, al menos ocho, o al menos diez valores de dos-theta seleccionados de 4,2 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 ± 0,2 grados dos-theta, 11,7 ± 0,2 grados dos-theta, 12,3 ± 0,2 grados dos-

theta, 12,6 ± 0,2 grados dos-theta, 15,6 ± 0,2 grados dos-theta, 17,1 ± 0,2 grados dos-theta, 17,6 ± 0,2 grados dos-theta, 18,7 ± 0,2 grados dos-theta, 19,2 ± 0,2 grados dos-theta, 19,6 ± 0,2 grados dos-theta, 20,5 ± 0,2 grados dos-theta, 21,5 ± 0,2 grados dos-theta, 21,8 ± 0,2 grados dos-theta, 22,2 ± 0,2 grados dos-theta, 22,7 ± 0,2 grados dos-theta, 23,1 ± 0,2 grados dos-theta, 24,0 ± 0,2 grados dos-theta, 25,6 ± 0,2 grados dos-theta, 26,1 ± 0,2 grados dos-theta, 26,8 ± 0,2 grados dos-theta, 28,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 28,4 ± 0,2 grados dos-theta.

310. La Forma N del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 305 o la modalidad 306, en donde la Forma N del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 19A**.

311. Una composición farmacéutica que comprende la Forma N del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 305-309, y un portador farmacéuticamente aceptable.

312. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma N del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 305-310, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 311.

313. El método de acuerdo con la modalidad 312, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

314. El método de acuerdo con la modalidad 312, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

315. El método de acuerdo con la modalidad 312, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

316. Uso de la Forma N del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 305-310 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

317. La Forma O del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

318. La Forma N del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 317, en donde el Compuesto 33 es la Forma O del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

319. La Forma O del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 317 o la modalidad 318,

en donde la Forma O del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más de 7,0 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 17,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta.

320. La Forma O del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 317 o la modalidad 318, en donde la Forma O del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 7,0 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 17,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta.

321. La Forma O del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 317 o la modalidad 318, en donde la Forma O del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en 7,0 ± 0,2 grados dos-theta, 10,4 ± 0,2 grados dos-theta, 17,4 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,2 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, al menos cuatro, o al menos seis valores de dos-theta seleccionados de 8,3 ± 0,2 grados dos-theta, 8,8 ± 0,2 grados dos-theta, 15,5 ± 0,2 grados dos-theta, 16,6 ± 0,2 grados dos-theta, 16,9 ± 0,2 grados dos-theta, 18,8 ± 0,2 grados dos-theta, 19,5 ± 0,2 grados dos-theta, 20,4 ± 0,2 grados dos-theta, 21,6 ± 0,2 grados dos-theta, 22,3 ± 0,2 grados dos-theta, 22,9 ± 0,2 grados dos-theta, y 23,3 ± 0,2 grados dos-theta.

322. La Forma O del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 317 o la modalidad 318, en donde la Forma O del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 20A**.

323. Una composición farmacéutica que comprende la Forma O del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 317-322, y un portador farmacéuticamente aceptable.

324. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma O del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 317-322, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 323.

325. El método de acuerdo con la modalidad 324, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

326. El método de acuerdo con la modalidad 324, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

327. El método de acuerdo con la modalidad 326, en donde el paciente es homocigoto

para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

328. Uso de la Forma O del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 305-309 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

329. La Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

330. La Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 329, en donde el Compuesto 33 es la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

331. La Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 329 o la modalidad 330, en donde la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más de 11,7 ± 0,2 grados dos-theta, 18,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,7 ± 0,2 grados dos-theta.

332. La Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 317 o la modalidad 318, en donde la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 11,7 ± 0,2 grados dos-theta, 18,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,7 ± 0,2 grados dos-theta.

333. La Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 317 o la modalidad 318, en donde la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 21A**.

334. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 329-333, y un portador farmacéuticamente aceptable.

335. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 329-333, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 334.

336. El método de acuerdo con la modalidad 335, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

337. El método de acuerdo con la modalidad 335, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

338. El método de acuerdo con la modalidad 335, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

339. Uso de la Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 329-333 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

340. La Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

341. La Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 340, en donde el Compuesto 33 es la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

342. La Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 340 o la modalidad 341, en donde la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en uno o más de 9,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta.

343. La Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 340 o la modalidad 341, en donde la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en dos o más de 9,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta.

344. La Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 340 o la modalidad 341, en donde la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en tres o más de 9,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta.

345. La Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 340 o la modalidad 341, en donde la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 9,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-

theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta.

346. La Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 340 o la modalidad 341, en donde la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene (a) señales en tres o más de 9,1 ± 0,2 grados dos-theta, 13,7 ± 0,2 grados dos-theta, 15,3 ± 0,2 grados dos-theta, 17,5 ± 0,2 grados dos-theta, y 21,7 ± 0,2 grados dos-theta; y (b) una señal en al menos uno, al menos dos, o al menos tres valores dos-theta seleccionados de 6,9 ± 0,2 grados dos-theta, 10,8 ± 0,2 grados dos-theta, 20,0 ± 0,2 grados dos-theta, y 20,6 ± 0,2 grados dos-theta.

347. La Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 340 o la modalidad 341, en donde la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 22A**.

348. Una composición farmacéutica que comprende la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 340-347, y un portador farmacéuticamente aceptable.

349. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 340-347, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 348.

350. El método de acuerdo con la modalidad 349, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

351. El método de acuerdo con la modalidad 349, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

352. El método de acuerdo con la modalidad 349, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

353. Uso de la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 340-347 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

354. La Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 sustancialmente cristalina.

355. La Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 354, en donde el Compuesto 33 es la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 sustancialmente pura y cristalina.

356. La Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 354 o la modalidad 355, en donde la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en 16,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,3 ± 0,2 grados dos-theta.

357. La Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 354 o la modalidad 355, en donde la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene señales en (a) 16,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,3 ± 0,2 grados dos-theta, y (b) 6,7 ± 0,2 grados dos-theta, y/o 10,5 ± 0,2 grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una señal en 6,7 ± 0,2 grados dos-theta, 10,5 ± 0,2 grados dos-theta, 16,8 ± 0,2 grados dos-theta, y 19,3 ± 0,2 grados dos-theta.

358. La Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con la modalidad 354 o la modalidad 355, en donde la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la **FIGURA 23A**.

359. Una composición farmacéutica que comprende la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 354-358, y un portador farmacéuticamente aceptable.

360. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina que comprende administrar a un paciente que lo necesita la Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 354-358, o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 359.

361. El método de acuerdo con la modalidad 360, en donde el paciente tiene una mutación de Z en la alfa-1 antitripsina.

362. El método de acuerdo con la modalidad 360, en donde el paciente tiene una mutación de SZ en la alfa-1 antitripsina.

363. El método de acuerdo con la modalidad 360, en donde el paciente es homocigoto para las mutaciones de Z en la alfa-1 antitripsina.

364. Uso de la Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33 de acuerdo con cualquiera de las modalidades 354-358 en la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia alfa-1-antitripsina.

365-370. (omitidas)

371. Un método para preparar el compuesto ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico, el método comprende:

(a) poner en contacto 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo con un primer solvente orgánico y una primera base para formar una primera mezcla de reacción;

(b) agregar agua y un primer ácido a la primera mezcla de reacción;

(c) aislar una parte orgánica de la etapa (b), agregar un alcohol y opcionalmente agregar agua a la parte orgánica, y concentrar la mezcla mediante destilación; y

(d) aislar el compuesto ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico de la mezcla de la etapa (c) y secar el material para retirar todo el contenido de agua.

372. El método de la modalidad 371, en donde la etapa (a) comprende calentar 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo con el primer solvente orgánico y la primera base hasta alrededor de 50-65 °C.

373. El método de la modalidad 372, en donde la etapa (a) comprende calentar 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo con el primer solvente orgánico y la primera base hasta alrededor de 55-60 °C.

374. El método de la modalidad 373, en donde la etapa (a) comprende calentar 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo con el primer solvente orgánico y la primera base hasta alrededor de 58 °C.

375. El método de cualquiera de las modalidades 371-374, en donde el primer solvente orgánico se selecciona de THF, 2-MeTHF, EtOH, MeOH, e IPA.

376. El método de la modalidad 375, en donde el primer solvente orgánico es THF.

377. El método de cualquiera de las modalidades 371-376, en donde la primera base se selecciona de LiOH, NaOH, y KOH.

378. El método de la modalidad 377, en donde la primera base es NaOH.

379. El método de una cualquiera de las modalidades 371-378, en donde la etapa (b) comprende agregar agua y el primer ácido a la primera mezcla de reacción a alrededor de 15-25 °C.

380. El método de la modalidad 379, en donde la etapa (b) comprende agregar agua y el primer ácido a la primera mezcla de reacción a alrededor de 20 °C.

381. El método de cualquiera de las modalidades 371-380, en donde la etapa (b) comprende, además, agregar un segundo solvente orgánico a la primera mezcla de reacción.

382. El método de la modalidad 381, en donde el segundo solvente orgánico es 2-MeTHF.

383. El método de cualquiera de las modalidades 371-382, en donde la etapa (c) comprende lavar la parte orgánica con una solución acuosa de NaCl antes de agregar alcohol y/o agua.

384. El método de cualquiera de las modalidades 371-383, en donde el primer ácido es un ácido orgánico o un ácido fuerte.

385. El método de la modalidad 384, donde el primer ácido es ácido acético o HCl.

386. El método de la modalidad 385, en donde el primer ácido es ácido acético.

387. El método de cualquiera de las modalidades 371-386, en donde la etapa (c) comprende de 2 a 10 ciclos de agregar un alcohol, opcionalmente agregar agua, y concentrar la mezcla mediante destilación.

388. El método de cualquiera de las modalidades 371-387, en donde la etapa (c) comprende concentrar la mezcla mediante destilación a alrededor de 20-40 °C.

389. El método de cualquiera de las modalidades 371-388, en donde el alcohol se selecciona de EtOH, MeOH, IPA, TBA, y *n*-butanol.

390. El método de la modalidad 389, en donde el alcohol es EtOH.

391. El método de cualquiera de las modalidades 371-390, en donde la etapa (d) comprende filtrar la mezcla de la etapa (c) para formar una torta húmeda y secar la torta húmeda.

392. El método de la modalidad 391, en donde el secado comprende secar la torta húmeda al vacío a alrededor de 60-70 °C.

393. El método de la modalidad 392, en donde la torta húmeda se seca a alrededor de 66 °C.

394. El método de cualquiera de las modalidades 371-393, en donde el método comprende, además, hacer reaccionar ácido 1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona con 4-(metoxicarbonil)fenil)borónico para formar 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo.

395. El método de la modalidad 394, en donde la reacción de ácido 1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona con 4-(metoxicarbonil)fenil)borónico para formar 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo se produce a alrededor de 60-70 °C.

396. El método de la modalidad 395, en donde la reacción de ácido 1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona con 4-(metoxicarbonil)fenil)borónico para formar 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo se produce a alrededor de 65 °C.

397. El método de cualquiera de las modalidades 394-396, en donde la reacción de ácido 1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona con 4-(metoxicarbonil)fenil)borónico para formar 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo se produce en presencia de un primer catalizador, trietilamina, agua, un tercer solvente orgánico, y una segunda base.

398. El método de la modalidad 397, en donde el primer catalizador se selecciona de

$PCy_3P(tBu)_3$, DavePhos, SPhos $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Xphos, CataCXium; $Pd(AmPhos)Cl_2$, RuPhos, $Pd(dippf)Cl_2$, $Pd(dtbpf)Cl_2$, $Pd(DPEPhos)Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$, $Pd(Xantphos)Cl_2$, y $Pd(dppb)Cl_2$.

399. El método de la modalidad 398, en donde el primer catalizador se selecciona de $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$.

400. El método de cualquiera de las modalidades 397-399, en donde el tercer solvente orgánico se selecciona de 1,4-dioxano, THF, 2-MeTHF, IPA, tolueno, ACN, DMSO, EtOH.

401. El método de la modalidad 400, en donde el tercer solvente orgánico es THF.

402. El método de cualquiera de las modalidades 397-401, en donde la segunda base se selecciona de $K_2CO_3$, $Na_2CO_3$, y $K_3PO_4$.

403. El método de la modalidad 402, en donde la segunda base es $K_2CO_3$.

404. El método de cualquiera de las modalidades 397-403, que comprende, además, retirar las impurezas de dímero de arilo al cargar 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo con THF y calentar la mezcla; agregar EtOH a la mezcla para formar una suspensión; agitar la suspensión; enfriar la suspensión y filtrar la suspensión para formar una torta húmeda; y enjuagar y secar la torta húmeda.

405. El método de cualquiera de las modalidades 394-404, en donde el método comprende, además, hacer reaccionar 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona con *N*-yodosuccinimida para formar 1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona.

406. El método de la modalidad 405, en donde la reacción de 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona con *N*-yodosuccinimida para formar 1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona se produce a alrededor de -5,0 a 0 °C durante alrededor de 20-45 minutos.

407. El método de la modalidad 405, en donde la reacción de 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona con *N*-

yodosuccinimida para formar 1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona se produce a alrededor de -5,0 °C durante alrededor de 30 minutos.

408. El método de cualquiera de las modalidades 405-407, en donde la reacción de 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona con *N*-yodosuccinimida para formar 1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona se produce en presencia de un cuarto solvente orgánico seleccionado de THF, MeTHF, ACN, EtOAc, DMF, y DCM.

409. El método de la modalidad 408, en donde el cuarto solvente orgánico es DCM.

410. El método de cualquiera de las modalidades 405-409, en donde el método comprende, además, hacer reaccionar 5-(4-fluorofeni)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol con cloruro de trimetilacetilo para formar 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona.

411. El método de la modalidad 410, en donde la reacción de 5-(4-fluorofeni)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol con cloruro de trimetilacetilo para formar 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona se produce a alrededor de -6 a 0 °C durante alrededor de una hora.

412. El método de cualquiera de las modalidades 410 y 411, en donde la reacción de 5-(4-fluorofeni)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol con cloruro de trimetilacetilo para formar 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona se produce en presencia de un quinto solvente orgánico y una tercera base.

413. El método de la modalidad 412, en donde el quinto solvente orgánico se selecciona de 2-MeTHF, THF, y DCM.

414. El método de la modalidad 413, en donde el quinto solvente orgánico es THF.

415. El método de cualquiera de las modalidades 412-414, en donde la tercera base se selecciona de LiO*t*Bu, NaO*t*Bu, KO*t*Bu, LiO*t*Am, NaO*t*Am, y KO*t*Am.

416. El método de la modalidad 415, en donde la tercera base es KO*t*Bu.

417. El método de cualquiera de las modalidades 410-416, en donde el método comprende, además, hacer reaccionar *N*-(4-fluorofenil)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol-5-amina con un segundo ácido para formar 5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol.

418. El método de la modalidad 417, en donde la reacción de *N*-(4-fluorofenil)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol-5-amina con un segundo ácido para formar 5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol se produce a alrededor de 55-65 °C durante no menos de 3 horas.

419. El método de la modalidad 418, en donde la reacción de *N*-(4-fluorofenil)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol-5-amina con un segundo ácido para formar 5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol se produce a alrededor de 60 °C.

420. El método de cualquiera de las modalidades 417-419, en donde el segundo ácido es un ácido orgánico, un ácido fuerte o un ácido de Lewis.

421. El método de la modalidad 420, donde el segundo ácido es ácido acético o NaHSO3.

422. El método de cualquiera de las modalidades 417-421, en donde el método comprende, además, hacer reaccionar 5-bromo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol con 4-fluoroanilina para formar *N*-(4-fluorofenil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol-5-amina.

423. El método de la modalidad 422, en donde la reacción de 5-bromo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol con 4-fluoroanilina para formar *N*-(4-fluorofenil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol-5-amina se produce a alrededor de 60-70 °C.

424. El método de la modalidad 423, en donde la reacción de 5-bromo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol con 4-fluoroanilina para formar *N*-(4-fluorofenil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol-5-amina se produce a alrededor de 65 °C.

425. El método de cualquiera de las modalidades 422-424, en donde la reacción de 5-bromo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol con 4-fluoroanilina para formar *N*-(4-fluorofenil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol-5-amina se produce en presencia de un segundo catalizador, un sexto solvente orgánico y una cuarta base.

426. El método de la modalidad 425, en donde el segundo catalizador se selecciona de PdtBuXPhos G1-4; $(PdOAc)_2$, Pd(cinnamyl)$Cl_2$ con ligandos, BrettPhos, SPHos, XPhos, XantPhos, Pd(dppf)$Cl_2$•$CH_2Cl_2$, JosiPhos, y cataCXium® A.

427. El método de la modalidad 426, en donde el segundo catalizador es PdtBuXPhos.

428. El método de cualquiera de las modalidades 425-427, en donde el sexto solvente orgánico se selecciona de EtOH, MeOH, 1-butanol, terc-butanol, alcohol isopropílico (IPA), tAmOH, THF, 2-MeTHF, CPMe, Tolueno, DMF, ACN, DMA, y diglyme.

429. El método de la modalidad 428, en donde el sexto solvente orgánico es EtOH.

430. El método de cualquiera de las modalidades 425-429, en donde la cuarta base se selecciona de NaOH, $K_3PO_4$, $K_2CO_3$, NaOtBu, KOtBu, y NaOEt.

431. El método de la modalidad 430, en donde la cuarta base es NaOtBu.

432. El método de cualquiera de las modalidades 422-431, en donde el método comprende, además, hacer reaccionar 5-bromo-6-yodo-1*H*-indazol con trimetil((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)silano para formar 5-bromo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol.

433. El método de la modalidad 432, en donde la reacción de 5-bromo-6-yodo-1*H*-indazol con trimetil((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)silano para formar 5-bromo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol se produce a alrededor de 70-80 °C.

434. El método de la modalidad 433, en donde la reacción de 5-bromo-6-yodo-1*H*-indazol con trimetil((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)silano para formar 5-bromo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol se produce a alrededor de 75 °C.

435. El método de cualquiera de las modalidades 432-434, en donde la reacción de 5-bromo-6-yodo-1*H*-indazol con trimetil((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)silano para formar 5-bromo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol se produce en presencia de un séptimo solvente, una quinta base y un tercer catalizador.

436. El método de la modalidad 435, en donde el séptimo solvente orgánico se selecciona de DMF, EtOH, MeOH, 1-butanol, terc-butanol, alcohol isopropílico (IPA), tAmOH, una mezcla de THF/alcohol, y una mezcla de 2-MeTHF y alcohol.

437. El método de la modalidad 436, en donde el séptimo solvente orgánico es EtOH.

438. El método de cualquiera de las modalidades 435-437, en donde la quinta base se selecciona de NaOH, KOH, $K_2CO_3$, $Na_2CO_3$, $Cs_2CO_3$ NaOtBu,KOtBu, y DBU (1,8-Diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno).

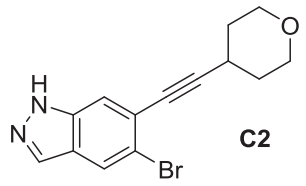
439. El método de la modalidad 438, en donde la quinta base es KOH.

440. El método de cualquiera de las modalidades 435-439, en donde el tercer catalizador se selecciona de $Pd(PPh_3)_4$, CuI, $CuI/PPh_3$, y agua.

441. El método de la modalidad 70, en donde el tercer catalizador es $Pd(PPh_3)_4$.

442. Un compuesto que se selecciona de:

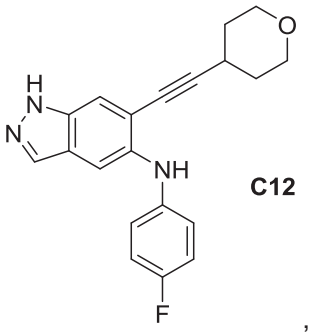
5-bromo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1*H*-indazol (**C2**)




**C2**

,

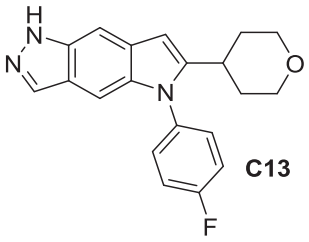
*N*-(4-fluorofenil)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil-1*H*-indazol-5-amina (**C12**)




**C12**

,

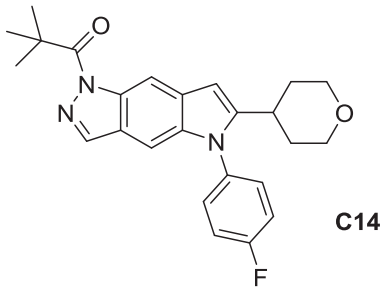
5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**C13**)




**C13**

,

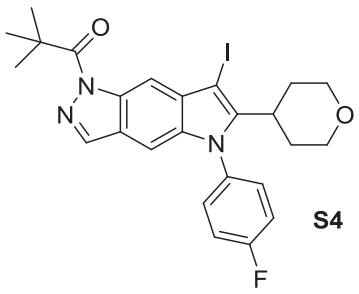
1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**C14**)



**C14**

,

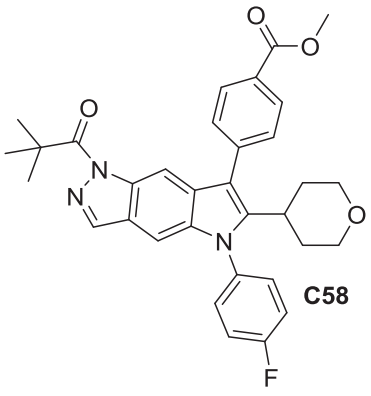
1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**S4**)



**S4**

, y

4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo (**C58**)



**C58**

.

443. Compuesto 33 amorfo puro.

444. El Compuesto 33 amorfo puro de acuerdo con la modalidad 443, caracterizado por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de $^{13}C$ ($^{13}C$ ssNMR) con picos en 161,6 ± 0,2 ppm, 130,7 ± 0,2 ppm, 121,4 ± 0,2 ppm, y 115,7 ± 0,2 ppm.

445. El Compuesto 33 amorfo puro de acuerdo con la modalidad 443, caracterizado por tener un espectro de $^{13}C$ ssNMR con (a) picos en 161,6 ± 0,2 ppm, 130,7 ± 0,2 ppm, 121,4 ±

0,2 ppm, y 115,7 ± 0,2 ppm; y (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de 172,5 ± 0,2 ppm, 170,1 ± 0,2 ppm, 167,0 ± 0,2 ppm, 163,7 ± 0,2 ppm, 144,5 ± 0,2 ppm, 140,8 ± 0,2 ppm, 137,4 ± 0,2 ppm, 97,6 ± 0,2 ppm, 67,9 ± 0,2 ppm, 35,3 ± 0,2 ppm, y 31,5 ± 0,2 ppm.

446. El Compuesto 33 amorfo puro de acuerdo con la modalidad 443, caracterizado por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con (a) picos en 161,6 ± 0,2 ppm, 130,7 ± 0,2 ppm, 121,4 ± 0,2 ppm, y 115,7 ± 0,2 ppm; y (b) dos o más picos seleccionados de 172,5 ± 0,2 ppm, 170,1 ± 0,2 ppm, 167,0 ± 0,2 ppm, 163,7 ± 0,2 ppm, 144,5 ± 0,2 ppm, 140,8 ± 0,2 ppm, 137,4 ± 0,2 ppm, 97,6 ± 0,2 ppm, 67,9 ± 0,2 ppm, 35,3 ± 0,2 ppm, y 31,5 ± 0,2 ppm.

447. El Compuesto 33 amorfo puro de acuerdo con la modalidad 443, caracterizado por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con (a) picos en 161,6 ± 0,2 ppm, 130,7 ± 0,2 ppm, 121,4 ± 0,2 ppm, y 115,7 ± 0,2 ppm; y (b) tres o más picos seleccionados de 172,5 ± 0,2 ppm, 170,1 ± 0,2 ppm, 167,0 ± 0,2 ppm, 163,7 ± 0,2 ppm, 144,5 ± 0,2 ppm, 140,8 ± 0,2 ppm, 137,4 ± 0,2 ppm, 97,6 ± 0,2 ppm, 67,9 ± 0,2 ppm, 35,3 ± 0,2 ppm, y 31,5 ± 0,2 ppm.

448. El Compuesto 33 amorfo puro de acuerdo con la modalidad 443, caracterizado por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con (a) picos en 161,6 ± 0,2 ppm, 130,7 ± 0,2 ppm, 121,4 ± 0,2 ppm, y 115,7 ± 0,2 ppm; y (b) cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de 172,5 ± 0,2 ppm, 170,1 ± 0,2 ppm, 167,0 ± 0,2 ppm, 163,7 ± 0,2 ppm, 144,5 ± 0,2 ppm, 140,8 ± 0,2 ppm, 137,4 ± 0,2 ppm, 97,6 ± 0,2 ppm, 67,9 ± 0,2 ppm, 35,3 ± 0,2 ppm, y 31,5 ± 0,2 ppm.

449. El Compuesto 33 amorfo puro de acuerdo con la modalidad 443, caracterizado por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 38C.**

450. El Compuesto 33 amorfo puro de acuerdo con cualquiera de las modalidades 443-449, caracterizado por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de $^{19}$F ($^{19}$F ssNMR) con un pico en -112,8 ± 0,2 ppm.

451. El Compuesto 33 amorfo puro de acuerdo con cualquiera de las modalidades 443-449, caracterizado por tener un espectro de $^{19}$F ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 38D.**

452. Un Compuesto 33 amorfo puro secado por pulverización de acuerdo con una de las modalidades 443-451.

453. Una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 33 amorfo puro secado por pulverización de acuerdo con cualquiera de las modalidades 443-451.

454. Una dispersión sólida que comprende el Compuesto 33 sustancialmente amorfo y un polímero.

455. La dispersión sólida que comprende el Compuesto 33 sustancialmente amorfo de acuerdo con la modalidad 454, en donde el polímero se selecciona de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (PVPVA), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).

456. La dispersión sólida que comprende el Compuesto 33 sustancialmente amorfo de acuerdo con la modalidad 454 o la modalidad 455, en donde el Compuesto 33 sustancialmente amorfo está presente en una cantidad de 30-50 %.

457. La dispersión sólida que comprende el Compuesto 33 sustancialmente amorfo de acuerdo con la modalidad 454 o la modalidad 455, en donde el Compuesto 33 sustancialmente amorfo está presente en una cantidad de 50-80%.

458. La dispersión sólida que comprende el Compuesto 33 sustancialmente amorfo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 454-457 preparada como una dispersión secada por pulverización.

459. Una dispersión sólida que comprende 50 % del Compuesto 33 amorfo y HPMCAS, caracterizado por tener un espectro de $^{13}C$ ssNMR con al menos 5, al menos seis, al menos 8, al menos 10, o al menos 12 picos seleccionados de 173,1 ± 0,2 ppm, 170,0 ± 0,2 ppm, 167,2 ± 0,2 ppm, 163,9 ± 0,2 ppm, 161,5 ± 0,2 ppm, 144,4 ± 0,2 ppm, 141,2 ± 0,2 ppm, 137,8 ± 0,2 ppm, 130,9 ± 0,2 ppm, 121,7 ± 0,2 ppm, 116,5 ± 0,2 ppm, 103,0 ± 0,2 ppm, 98,4 ± 0,2 ppm, 83,5 ± 0,2 ppm, 74,1 ± 0,2 ppm, 68,5 ± 0,2 ppm, 60,5 ± 0,2 ppm, 35,8 ± 0,2 ppm, 30,7 ± 0,2 ppm, 20,6 ± 0,2 ppm, y 16,5 ± 0,2 ppm.

460. La dispersión sólida que comprende 50 % del Compuesto 33 amorfo y HPMCAS, de acuerdo con la modalidad 459, caracterizada por tener un espectro de $^{13}C$ ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 30D.**

461. La dispersión sólida que comprende 50 % del Compuesto 33 amorfo y HPMCAS, de acuerdo con la modalidad 459 o la modalidad 460, caracterizada por tener un espectro de $^{19}F$ ssNMR con un pico en -112,6 ± 0,2 ppm.

462. La dispersión sólida que comprende 50 % del Compuesto 33 amorfo y HPMCAS, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 459-461, caracterizada por tener un espectro de $^{19}$F ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 30E.**

463. Una dispersión sólida que comprende 80% del Compuesto 33 amorfo y HPMCAS, caracterizado por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR con al menos 5, al menos seis, al menos 8, al menos 10, o al menos 12 picos seleccionados de 173,0 ± 0,2 ppm, 169,6 ± 0,2 ppm, 163,8 ± 0,2 ppm, 161,2 ± 0,2 ppm, 144,1 ± 0,2 ppm, 140,9 ± 0,2 ppm, 137,6 ± 0,2 ppm, 130,9 ± 0,2 ppm, 121,6 ± 0,2 ppm, 116,3 ± 0,2 ppm, 103,2 ± 0,2 ppm, 98,1 ± 0,2 ppm, 82,9 ± 0,2 ppm, 74,6 ± 0,2 ppm, 68,2 ± 0,2 ppm, 60,5 ± 0,2 ppm, 35,6 ± 0,2 ppm, 31,5 ± 0,2 ppm, y 20,1 ± 0,2 ppm.

464. La dispersión sólida que comprende 80% del Compuesto 33 amorfo y HPMCAS, de acuerdo con la modalidad 463, caracterizada por tener un espectro de $^{13}$C ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 34C.**

465. La dispersión sólida que comprende 80% del Compuesto 33 amorfo y HPMCAS, de acuerdo con la modalidad 463 o la modalidad 464, caracterizada por tener un espectro de $^{19}$F ssNMR con un pico en -112,6 ± 0,2 ppm.

466. La dispersión sólida que comprende 50 % del Compuesto 33 amorfo y HPMCAS, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 463-465, caracterizada por tener un espectro de $^{19}$F ssNMR sustancialmente similar al de la **FIGURA 34D.**

## EJEMPLOS

Con el fin de que se pueda comprender de manera más completa la descripción descrita en la presente, se proporcionarán los siguientes ejemplos. Se entenderá que estos ejemplos tienen un fin ilustrativo solamente y no deben interpretarse como una limitación de esta descripción de forma alguna.

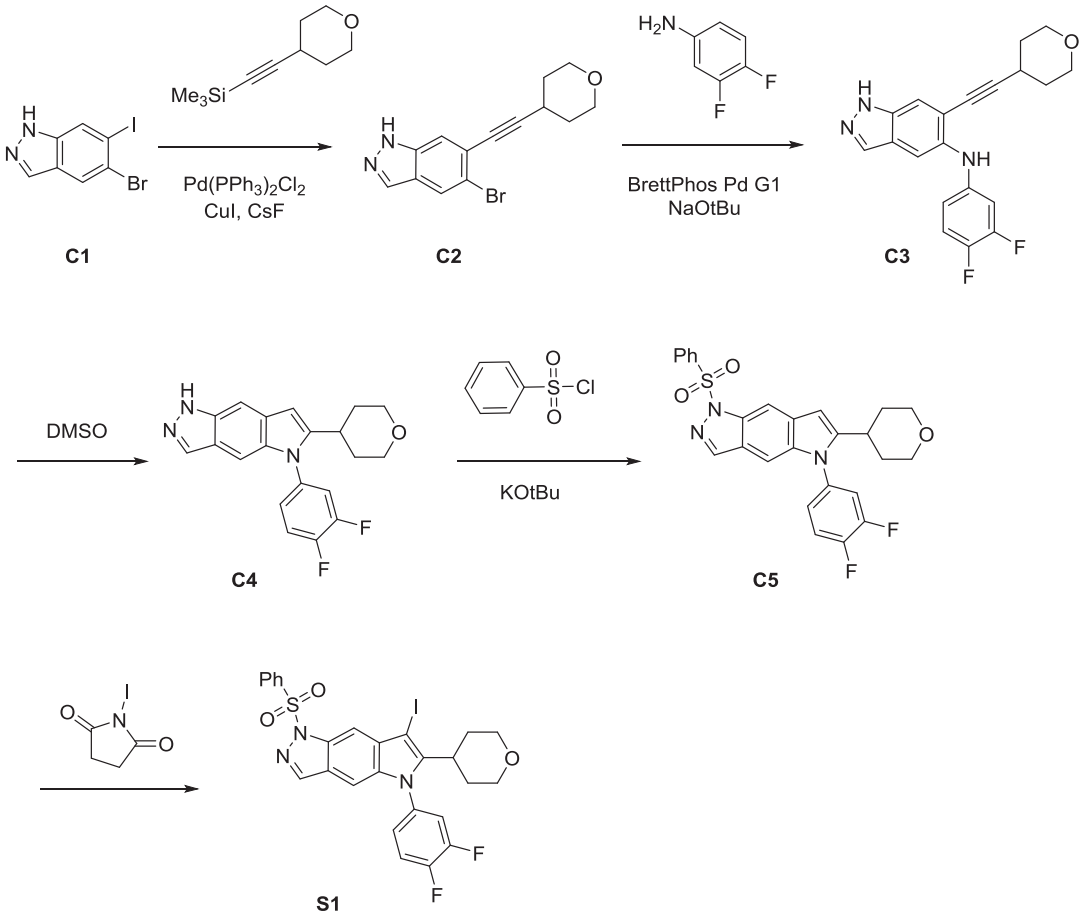
### EJEMPLO 1. Síntesis de compuestos

Se considera que todos los compuestos específicos y genéricos, y los intermedios descritos para preparar esos compuestos, forman parte de la invención descrita en la presente.

***Preparación de S1***

*5-(3,4-difluorofenil)-7-yodo-1-(fenilsulfonil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-*

*f]indazol (**S1**)*




*Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol (**C2**)*

A una solución de 5-bromo-6-yodo-1H-indazol **C1** (100 g, 294,2 mmol) en 1,4-dioxano (500 mL) se le agregó $Et_3N$ (500 mL, 3,6 mol), yoduro de cobre (3,4 g, 17,9 mmol), CsF (89,4 g, 588,5 mmol), $H_2O$ (10,6 mL, 588,4 mmol), y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6,2 g, 8,8 mmol). Se agregó trimetil((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)silano (67 g, 367,5 mmol), y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min, luego, se calentó hasta 80 °C durante la noche. Al enfriarse, se retiró el $Et_3N$ y 1,4-dioxano mediante concentración al vacío. Se agregó agua (200 mL) y salmuera (200 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (1,4 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. Se agregó acetato de etilo (120 mL), y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido resultante que se formó se filtró y se lavó con EtOAc (x 2) para proporcionar el producto deseado como un sólido (43 g). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Columna: 800 g de gel de sílice. Eluyente: $CH_2Cl_2$ al 25 % en heptano, seguido por un gradiente de $CH_2Cl_2$ al 0-90 % en heptano) para proporcionar un producto adicional como un sólido marrón (29 g). Los lotes de producto se combinaron para proporcionar el producto como un sólido marrón (72 g, 80 %). $^1H$ NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 10,43 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 3,0, 0,9 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J = 11,6, 6,5, 3,5 Hz, 2H), 3,62 (ddd, J = 11,3, 7,7, 3,2 Hz, 2H), 2,98 (tt, J

= 8,0, 4,2 Hz, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,82 (dtd, J = 13,4, 7,7, 3,5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 306,8 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de N-(3,4-difluorofenil)-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol-5-amina (**C3**)*

Se agregó 5-bromo-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol **C2** (51,9 g, 170,1 mmol), 3,4-difluoroanilina (25,3 mL, 255,1 mmol), y NaOtBu (49 g, 509,9 mmol) a una botella Parr. Se agregó THF (625 mL), y la mezcla se desgasificó luego con nitrógeno durante ~10 min. Se agregó BrettPhos Pd G1 (6,8 g, 8,5 mmol), y la mezcla se desgasificó más. Se permitió que la reacción se agitara a 70 °C durante 120 min. La mezcla se concentró al vacío, luego se diluyó con $CH_2Cl_2$ (1 L). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 % (~700 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se procesaron dos lotes adicionales de 50 g de **C2**, tal como se describe. Los productos combinados se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Columna: 3 kg de sílice. Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar el producto (155,2 g, 83 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 8,00 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26 - 7,08 (m, 1H), 6,69 (ddd, J = 13,4, 7,0, 2,7 Hz, 1H), 6,62 - 6,52 (m, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,50 - 1,34 (m, 2H). LCMS *m/z* 354,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C4**)*

N-(3,4-difluorofenil)-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol-5-amina **C3** (155,2 g, 439,2 mmol) se disolvió en DMSO (650 mL) y se colocó en una botella Parr de 2 L. La reacción se selló y se calentó a 150-160 °C durante 120 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó bicarbonato de sodio saturado al 25 % (6,5 L) a la mezcla de reacción. Luego de agitarse durante 1 h, la mezcla se filtró, la torta de filtración se lavó con agua adicional, y se secó al vacío a 50 °C durante 2 días para proporcionar el producto (146 g, 89 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,63 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 2H), 7,57 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 7,25 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,85 (dt, J = 11,5, 3,2 Hz, 2H), 3,28 (td, J = 11,3, 3,5 Hz, 2H), 2,88 (tt, J = 10,0, 4,9 Hz, 1H), 1,78 - 1,58 (m, 4H). LCMS *m/z* 354,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol (**C5**)*

A una solución de 5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C4** (15 g, 40,8 mmol) en THF (175 mL) se le agregó KOtBu (5,9 g, 52,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo, luego, se agregó cloruro de bencenosulfonilo (6,7 mL, 52,5 mmol) por goteo durante 2 h. Se permitió que la mezcla se agitara a 0 °C durante 2 h adicionales. Se agregó $NH_4Cl_{(sat.)}$ acuoso, agua y $CH_2Cl_2$. La fase orgánica se separó en un separador de fases y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo/$CH_2Cl_2$) para proporcionar

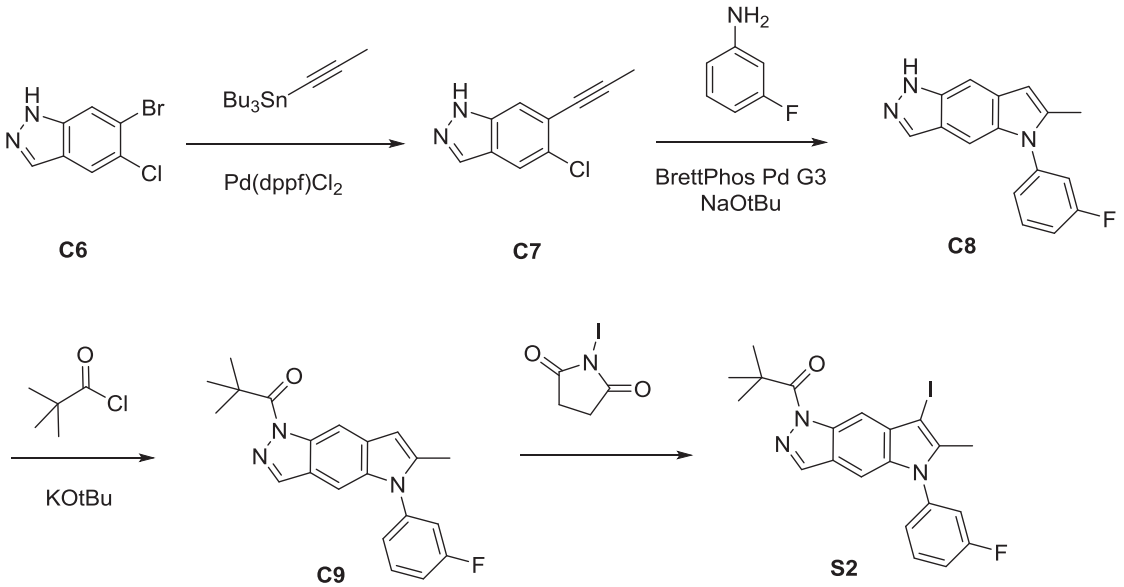
el producto (15,2 g, 73 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,47 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (t, J = 8,7 Hz, 3H), 7,68 (dt, J = 26,0, 8,4 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,47 - 7,28 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,86 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,33 - 3,16 (m, -2H), 2,89 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,71 (t, J = 5,6 Hz, 4H). LCMS *m/z* 494,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-5-(3,4-difluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol (**S1**)*

Se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (1,1 g, 4,4 mmol) a una solución de 1-(bencenosulfonil)-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol **C5** (2,2 g, 4,5 mmol) en $CH_2Cl_2$ (25 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se permitió que la mezcla se agitara durante la noche y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo/$CH_2Cl_2$) para proporcionar el producto (2,33 g, 84 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,51 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,80 - 7,62 (m, 2H), 7,56 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,76 (s, 3H), 3,97 - 3,73 (m, 2H), 3,32 - 3,17 (m, 1H), 2,92 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 16,3, 10,0 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 13,0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 620,2 $[M+1]^+$.

***Preparación de S2***

*1-(5-(3-fluorofenil)-7-yodo-6-metilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**S2**)*




*Etapa 1. Síntesis de 5-cloro-6-prop-1-inil-1H-indazol (**C7**)*

Se agregó 6-bromo-5-cloro-1H-indazol **C6** (1,5 g, 6,5 mmol) y $Pd(dpppf)_2Cl_2$ (550 mg, 0,67 mmol) a una botella Parr. Se agregó 1,4-dioxano (50 mL) y el recipiente se enjuagó con nitrógeno. Se agregó tributil(prop-1-inil)estanano (3 mL, 9,9 mmol), y la reacción se calentó hasta 115 °C durante la noche. La mezcla de reacción se adsorbió en Celite® y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-100 % en heptano) para proporcionar el producto (0,77 g, 56 %). LCMS *m/z* 191,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(3-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C8**)*

Se agregó 5-cloro-6-prop-1-inil-1H-indazol **C7** (770 mg, 3,7 mmol), 3-fluoroanilina (600 µL, 6,2 mmol), t-butóxido de sodio (1,1 g, 11,0 mmol), y BrettPhos Pd G3 (160 mg, 0,18 mmol) a un vial. Se agregó m-Xileno (13 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se permitió que la reacción se agitara a 115 °C durante la noche. Luego, la mezcla se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 % (20 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (179 mg, 18 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,62 (s, 1H), 7,99 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 6,48 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 266,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 1-[5-(3-fluorofenil)-6-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C9**)*

A una solución de 5-(3-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C8** (177 mg, 0,65 mmol) en THF (3,5 mL) a 1 °C (baño de agua con hielo) se le agregó KOtBu (881 µL de 1 M, 0,9 mmol). Después de ~10 min, se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (108 µL, 0,9 mmol) y se permitió que la mezcla se agitara durante 30 min. Se agregaron 25 µl adicionales de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo y la mezcla se agitó durante ~30 min adicionales en un baño de hielo. La reacción se inactivó con agua (3 mL), se agitó durante 5 min y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre $CH_2Cl_2$ (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se aisló, se lavó con agua, se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-50 % en heptano) proporcionó el producto (151 mg, 64 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,48 (s, 1H), 8,40 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 6,68 - 6,63 (m, 1H), 2,37 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H). LCMS *m/z* 350,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 1-[5-(3-fluorofenil)-7-yodo-6-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**S2**)*

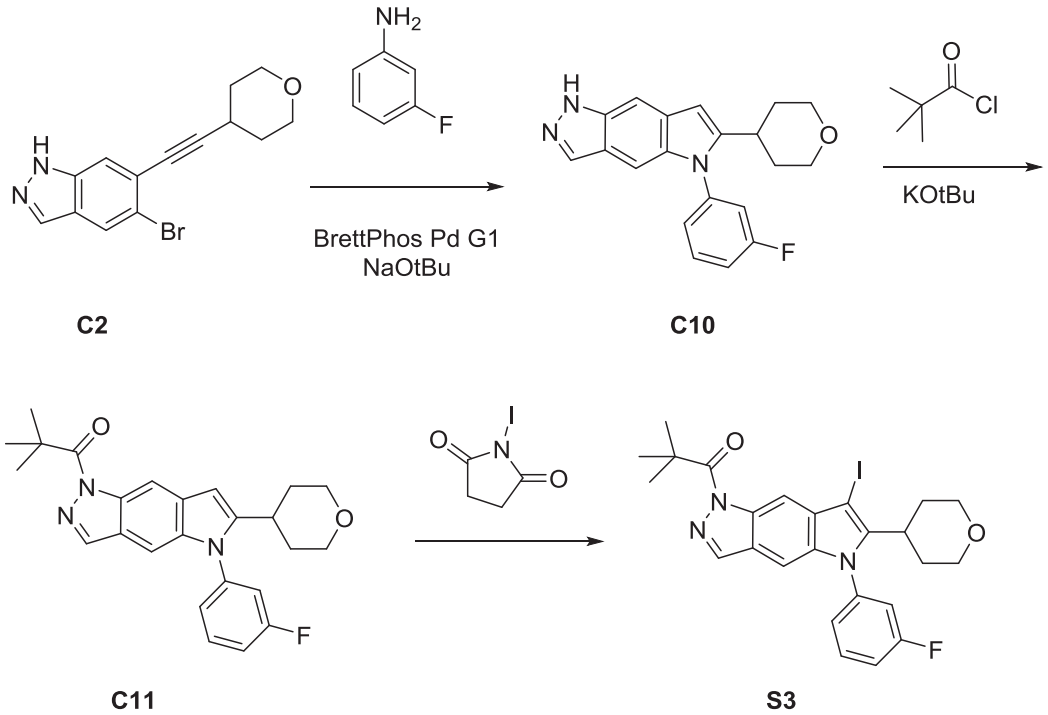
Se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (97 mg, 0,41 mmol) en partes a una solución de 1-[5-(3-fluorofenil)-6-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C9** (148 mg, 0,41 mmol) en $CH_2Cl_2$ (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h, y se diluyó con $CH_2Cl_2$ (5 mL). La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 % (5 mL). La capa orgánica se separó en un separador de fases y luego se concentró al vacío para proporcionar el producto (195 mg, 97 %). $^{1H}$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 1H), 7,70 (td, J = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). LCMS *m/z* 476,3 $[M+H]^+$.

**Preparación de S3**

*1-(5-(3-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-*

**275**

*dimetilpropan-1-ona (**S3**)*




**C2** **C10** **C11** **S3**

*Etapa 1. Síntesis de 5-(3-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C10**)*

Se agregó 5-bromo-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol **C2** (3 g, 9,8 mmol), 3-fluoroanilina (1,5 mL, 15,6 mmol), y NaOtBu (2,8 g, 29,1 mmol) a una botella Parr. Se agregó THF (65 mL), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante ~10 min. Se agregó BrettPhos (388 mg, 0,49 mmol), y la mezcla se purgó adicionalmente con nitrógeno. La reacción se calentó a 50 °C durante la noche, luego, se diluyó con EtOAc (150 mL). Luego, la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 % (100 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (3,06 g, 91 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,05 (s, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,19 - 7,05 (m, 1H), 6,60 (ddd, J = 8,2, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 6,52 - 6,36 (m, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 2,87 - 2,75 (m, 1H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,49 - 1,34 (m, 2H).

*Etapa 2. Síntesis de 1-[5-(3-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C11**)*

A una suspensión de 5-(3-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C10** (1,65 g, 4,9 mmol) en THF (40 mL) a 1 °C (baño de agua con hielo) se le agregó KOtBu (6,5 mL de 1 M, 6,5 mmol). Después de ~10 min, se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (806 µL, 6,6 mmol), y se permitió que la reacción se agitara durante 30 min. Se agregaron 80 µL adicionales de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo, y se permitió que la mezcla se agitara durante ~30 min adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 mL), se agitó

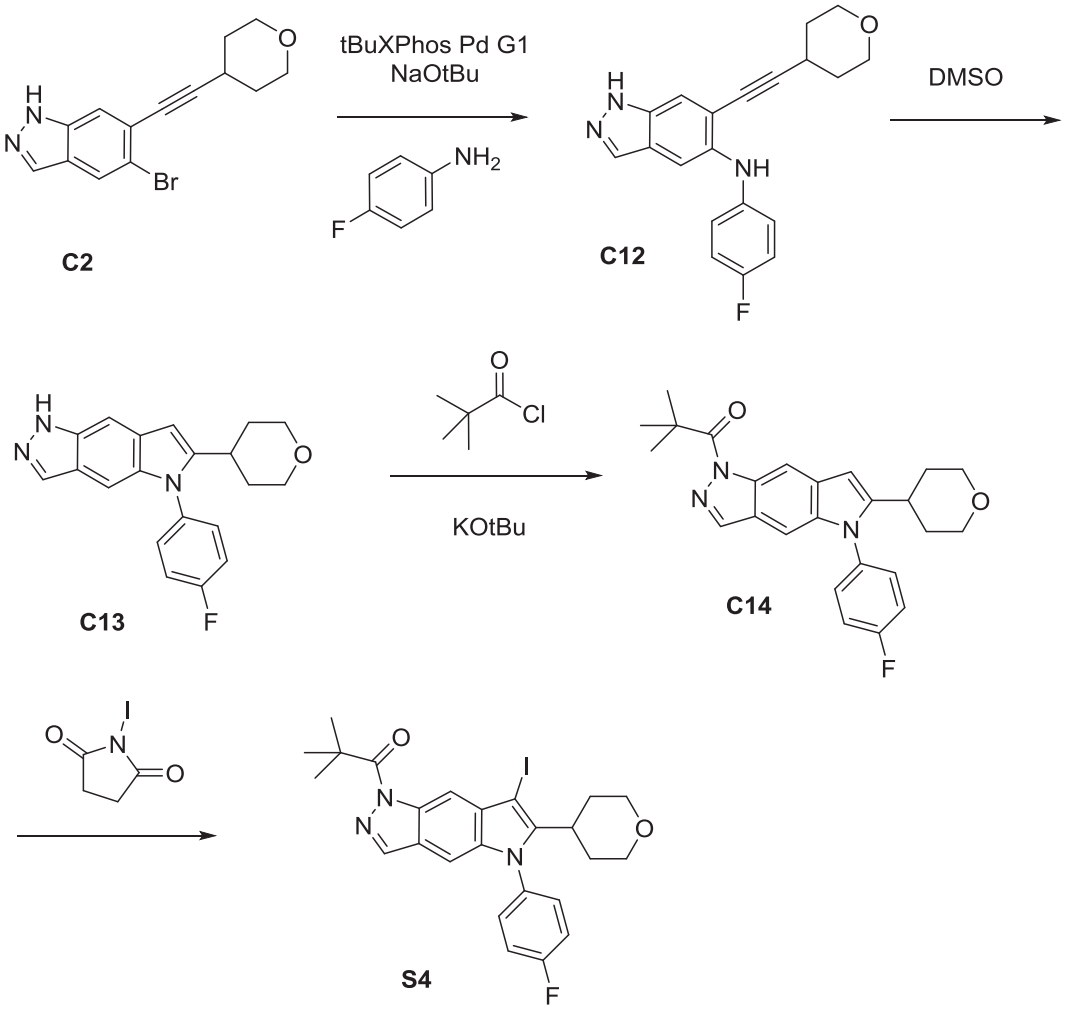
durante 5 min, y luego se concentró hasta sequedad a presión reducida. La mezcla se dividió entre $CH_2Cl_2$ (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-50 % en heptano) proporcionó el producto (1,75 g, 84 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,40 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,37 - 8,33 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,82 (ddd, J = 8,2, 2,2, 0,8 Hz, 1H), 6,74 (dt, J = 11,8, 2,3 Hz, 1H), 6,64 - 6,57 (m, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 11H). LCMS *m/z* 420,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 1-[5-(3-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**S3**)*

Se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (112 mg, 0,5 mmol) por partes a una solución de 1-[5-(3-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C11** (202 mg, 0,5 mmol) en $CH_2Cl_2$ (3 mL), y se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (5 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 % (5 mL). La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases, y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El sólido resultante se secó al vacío durante 2 h para proporcionar el producto (237 mg, 87 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,34 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 2H), 3,23 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 1,67 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H). LCMS *m/z* 546,4 $[M+H]^+$.

**Preparación de S4**

*1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**S4**)*




*Etapas 1 y 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C13**)*

Una mezcla de 5-bromo-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol **C2** (160 g, 524,3 mmol), 4-fluoroanilina (75 mL, 791,7 mmol), NaOtBu (90 g, 936,5 mmol) en tBuOH (2,1 L) a 40 °C se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se agregó tBuXPhos Pd G1 (10,8 g, 15,7 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min adicionales. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 1 h, y luego, se concentró al vacío. Se agregó $CH_2Cl_2$ (1,5 L), $NH_4Cl$ saturado (1 L), y HCl (62 mL de 6 M, 372,0 mmol). La capa orgánica se secó con $Na_2SO_4$, se concentró al vacío y se redisolvió en $CH_2Cl_2$ (160 mL). La mezcla se filtró para retirar el sólido inorgánico blanco. El filtrado se purificó luego mediante cromatografía en sílice (Columna: 3 kg de gel de sílice. Gradiente: EtOAc al 0-90 % en heptano) para proporcionar el producto contaminado con 4-fluoroanilina. La mezcla se disolvió en EtOAc (1,5 L), y se lavó con HCl 1 N (2 x 250 mL), luego salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar el producto como un sólido pegajoso, que se usó sin purificación adicional (160 g, 91 %). LCMS *m/z* 336,1 $[M+H]^+$.

Una solución de N-(4-fluorofenil)-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol-5-amina **C12** en DMSO (550 mL) se calentó hasta 160 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió y se agregó

$Na_2CO_3$ saturado (500 mL) y agua (1,5 L). Se permitió que la mezcla se agitara durante la noche. La suspensión sólida gris resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó con agua (x 3), luego heptano (x 3). La torta de filtración se suspendió en TBME (300 mL) y se agitó. Luego, se retiró el solvente mediante concentración al vacío. El sólido resultante se secó al vacío durante la noche para proporcionar el producto (134 g, 76 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,62 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 - 7,35 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,93 - 3,75 (m, 2H), 3,24 (td, J = 11,3, 5,2 Hz, 2H), 2,82 (dt, J = 10,4, 6,3 Hz, 1H), 1,70 (dt, J = 10,1, 4,8 Hz, 4H). LCMS *m/z* 336,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C14**)*

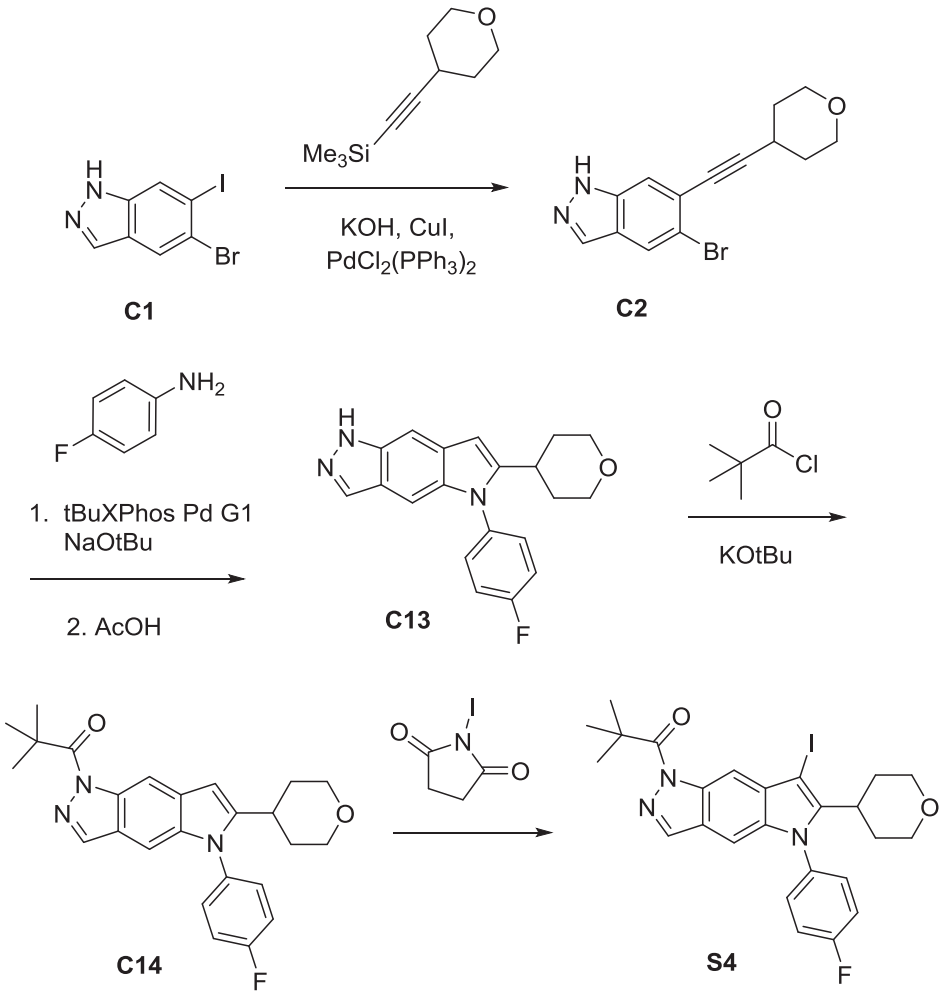
A una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C13** (10 g, 29,8 mmol) en THF (320 mL) a 0 °C se le agregó KO*t*Bu (7,4 g, 65,7 mmol) y se permitió que la mezcla se agitara durante 5 min. Se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (14,5 mL, 117,9 mmol) y se permitió que la mezcla se agitara durante 1 h. Se agregó agua (200 mL) y $CH_2Cl_2$ (250 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano adicional (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó en $Na_2SO_4$ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-5 % en Heptano) proporcionó el producto como un sólido amarillo claro. 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 %). $^1$H NMR (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* 420,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. 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 (**S4**)*

Se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (7,4 g, 31,2 mmol) en partes durante 30 min a una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C14** (10,7 g, 25,4 mmol) en $CH_2Cl_2$ (110 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-5 % en diclorometano) dio como resultado un sólido anaranjado, que se trituró con heptano. Luego se agregó agua (250 mL), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con exceso de agua, y luego se disolvió en $CH_2Cl_2$ (250 mL). La solución se lavó con agua (250 mL) y la fase orgánica se secó (separador de fases) y se concentró al vacío para proporcionar el producto como un sólido tostado (11,7 g, 84 %). $^1$H NMR (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 $[M+H]^+$.

*Preparación alternativa de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-*

*f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**S4**)*




*Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol (**C2**)*

En el reactor A bajo $N_2$ se cargó 5-bromo-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol **C1** (12,0 kg), $PdCl_2(PPh_3)_2$, (0,26 kg), y CuI (0,35 kg). El reactor A se desgasificó (purgas de vacío / nitrógeno x 2). En el reactor B se cargó EtOH (52,1 kg) (para ayudar en la transferencia de trimetil((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)silano), y se desgasificó (purgas de vacío / nitrógeno x 2). En el reactor A se cargó trimetil((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)silano (7,42 kg) y EtOH (4,7 kg). En el reactor A se cargó KOH 45 % en peso (9,72 kg) y EtOH (4,6 kg) (para ayudar en la transferencia del KOH 45 % en peso). El agitador se inició en el Reactor A, luego, se desgasificó el recipiente (purgas de vacío / nitrógeno x 4), y el contenido del Reactor A se calentó hasta 75 ± 5 °C. La reacción se mantuvo a 76,5 a 77,0 °C durante 2 h, y luego se enfrió hasta 40,1 °C durante 20 min. El contenido del reactor A se concentró hasta un volumen de 24 L mediante destilación al vacío con la temperatura máxima de 35,1 °C. El contenido del reactor A se ajustó hasta 13,5 °C. A un tambor se le agregó agua (73,9 kg) y HCl concentrado (4,1 kg). La línea de transferencia de HCl se enjuagó con agua (4,7 kg) y se cargó al tambor. El contenido del tambor se mezcló (solución de HCl 0,5 M). La solución de

HCl 0,5 M (73,9 kg) se transfirió al Reactor A durante 21 min para provocar la precipitación de 5-bromo-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol **C2** y una temperatura máxima de 20,9 °C (específicamente, 20 ± 5 °C) durante la adición. Se tomó una alícuota de la suspensión y se midió el pH que era de 2,0 con una sonda de pH calibrada. Se cargó KOH (45 % en peso, 0,3 kg) al Reactor A para proporcionar una temperatura de reacción de 15,4 °C. Se tomó una alícuota de la suspensión y se midió el pH que era de 10,3 con una sonda de pH calibrada. El HCl (0,5 M, 1,2 kg) se transfirió durante 2 min al reactor A con una temperatura máxima de 13,8 °C. Se tomó una alícuota de la suspensión y se midió el pH que era de 6,03 con una sonda de pH calibrada. El contenido del reactor A se ajustó hasta 22,1 °C y se mantuvo durante 1 h a 22,1 °C. El contenido del reactor A se filtró (tiempo de filtración 27 min) y se lavó con agua (2 x 36 kg). Los sólidos se secaron en el filtro durante 50 min, luego se secaron en bandejas a 50-55 °C durante 16 h para proporcionar el producto **C2**.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C13**)*

Se agregó NaOtBu, 97 % (39,2 g, 407,4 mmol, 2,1 equiv.) al reactor. Se agregó etanol (355,2 mL, 6 vol) (*Nota: reacción exotérmica*) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregó 5-bromo-6-[2-(oxan-4-il)etinil]-1H-indazol **C2** (59,2 g, 194 mmol, 1 equiv.) a 20 °C al reactor. Luego, se agregó 4-fluoroanilina (23,71 g, 20,3 mL, 213,4 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se desgasificó (ciclos de purga de vacío y nitrógeno x 3). Se agregó *t*-BuXPhos Pd G1 (4,0 g, 5,82 mmol, 0,03 equiv.) a 20 °C y la mezcla se desgasificó nuevamente (ciclos de purga de vacío y nitrógeno x 3). El reactor se calentó hasta una temperatura interna de 65 °C durante 2 h, luego se enfrió hasta 60 °C. Se agregó AcOH (55,3 g, 52,8 mL, 921,5 mmol, 4,75 equiv.) a 60 °C (*Nota reacción exotérmica, los sólidos precipitan durante la adición)* y se permitió que la reacción se agitara a 60-63 °C durante 2 h. Luego, la mezcla se enfrió hasta 25 °C. Se agregó diclorometano (8 vol)a la mezcla. Se agregó NaOH 0,5 M (5 vol) y las fases se agitaron vigorosamente durante 20 minutos. Se agregó NaOH 0,5 M adicional para ajustar el pH a pH 6-7. Las fases se separaron, y la fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (4 vol). Las fases orgánicas se combinaron y se destilaron a ~3 vol. Se agregó diclorometano adicional (6 vol) y se repitió la destilación a 3 vol. Además de diclorometano, la destilación se repitió hasta que el EtOH residual se redujo por debajo de 1 % mediante NMR. La solución residual de 3 vol de diclorometano se calentó hasta 38 °C. Se agregó heptano (3 vol) y la mezcla se agitó durante 1 h, luego, se enfrió hasta 20 °C durante 3 h. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con 1:1 v/v diclorometano: heptano. El producto se secó al vacío a 45 °C para proporcionar el producto como un sólido blanco (75 % de rendimiento).

*Etapa 3. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C14**)*

En el reactor A bajo nitrógeno se cargó 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-

f]indazol ***C13*** (8,3 kg) y THF (99,4 kg). El agitador se inició en el Reactor A. El compuesto **C13** se disolvió y la solución se enfrió hasta 1,7 °C. Se cargó KOtBu en THF (15,9 kg) al reactor A durante 9 min (intervalo de temp. durante la adición de 0,2 °C a 1,6 °C). La línea de transferencia se enjuagó con THF (1,0 kg) y se transfirió al reactor A. El contenido del reactor A se agitó durante 10 min a 1,6 °C. Se cargó cloruro de pivaloilo (3,3 kg) durante 32 min al reactor A con una temperatura máxima que alcanzó 2,3 °C. La línea de transferencia se enjuagó con THF (0,5 kg) y se transfirió al reactor A. El contenido del reactor A se mantuvo de 0,7 °C a 2,1 °C durante 1 h. A un tambor se le cargó $NaHCO_3$ (2,3 kg) y agua (32,0 kg). El contenido se mezcló brevemente para disolver el $NaHCO_3$. El contenido del reactor A se entibió hasta 19,0 °C durante 2 h 10 min. La solución de $NaHCO_3$ se cargó al reactor A durante 10 min (temp. máx. durante la adición 19,4 °C). Se cargó MTBE (29,3 kg) al reactor A. El contenido del reactor A se agitó a 25 ± 5 °C durante 15 min. El agitador se detuvo y las fases se separaron durante 33 min. Se retiró la fase acuosa. El agitador se inició en el reactor A. A un tambor se le agregó cloruro de sodio (6,2 kg) y agua (26,1 kg). El tambor se agitó para proporcionar una solución. La solución de salmuera se transfirió al reactor A. El contenido se agitó durante 19 min a 25 ± 5 °C. El agitador en el reactor A se detuvo y las fases se asentaron durante 20 min. Se retiró la fase acuosa. Se inició el agitador y la fase orgánica se concentró mediante destilación al vacío hasta 30 L con una temperatura máxima de destilación de 26,2 °C. En el reactor A se cargó *n*-heptano (21,9 kg). El contenido del reactor A se concentró hasta 30 L mediante destilación al vacío (temperatura máxima 25,8 °C). En el reactor A se cargó *n*-heptano (21,8 kg) durante 17 min. El contenido del reactor A se concentró hasta 30 L mediante destilación al vacío (temperatura máxima 29,3 °C). En el reactor A se cargó *n*-heptano (23,0 kg) durante 16 min. El contenido del reactor A se agitó a 20 ± 5 °C durante 1 h. La suspensión se filtró. En el reactor A se cargó n-heptano (11,2 kg) y se transfirió al filtro. Esto se repitió con otro enjuague de *n*-heptano (11,2 kg). La torta se secó a presión de nitrógeno durante 5 h y luego se cargó en bandejas y se secó durante 3 días para proporcionar el producto 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C14**) como un solvato con THF (5 % en peso) mediante $^1$H NMR (6,9 kg, 68 %, sólido marrón).

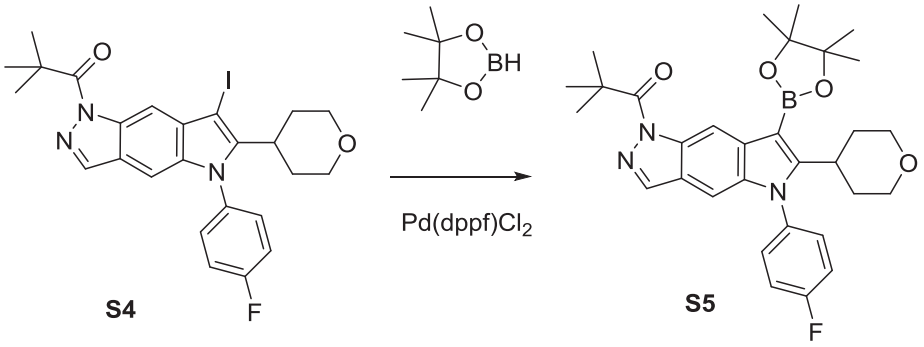
*Etapa 4. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**S4**)*

En el reactor A bajo nitrógeno se agregó 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C14** (4,75 kg) y $CH_2Cl_2$ (29 L). Se inició el agitador y la cubierta se fijó en -10 °C. La solución se enfrió hasta ≤ 5,0 °C y se agregó N-yodosuccinimida (2,73 kg) en tres partes iguales. A 3,0 °C, se agregó la 1ª parte y se proporcionó una exotermia a 4,1 °C. Después de 19 min, la temperatura de reacción se había enfriado hasta 0,9 °C. Se agregó la 2ª parte a 0,9 °C con una exotermia a 2,3 °C. Después de 15 min, la temperatura de reacción se había enfriado hasta 1,4 °C. Se agregó la

3ª parte a 1,4 °C con una exotermia a 2,1 °C. Se cargó $CH_2Cl_2$ (1 L) al reactor A para enjuagar la N-yodosuccinimida. La temperatura de la cubierta se fijó a 0 °C y la reacción se agitó durante 50 min con una temperatura de reacción final de 3,2 °C. En un recipiente se cargó pentahidrato de tiosulfato de sodio (0,85 kg) y agua (14,5 L). El contenido se mezcló para proporcionar una solución. La solución de tiosulfato de sodio (temperatura ambiente) se cargó en partes a la solución de reacción (3,4 °C, temperatura de la cubierta 0 °C) durante 8 min para proporcionar una exotermia a 11,6 °C. La mezcla se entibió hasta 20 °C y se agitó durante 15 min. El agitador se detuvo para permitir la separación de fases durante 35 min. Se retiró la fase acuosa y se extrajo nuevamente con $CH_2Cl_2$ (5 L). La mezcla se agitó 10 min a 20 °C y el agitador se detuvo. Las fases se asentaron durante 10 min y luego se retiró la fase acuosa. Las fases orgánicas se combinaron y se cargaron nuevamente al reactor A. Se inició el agitador. En un recipiente se cargó $KHCO_3$ (0,90 kg) y agua (14,1 L). El contenido se mezcló para proporcionar una solución. Se agregó la solución acuosa de $KHCO_3$ al reactor A y se agitó durante 10 min a 20 °C. El agitador se detuvo y se había formado una emulsión. Las fases se separaron durante la noche y luego se retiró la fase acuosa. La fase orgánica se cargó nuevamente al reactor y se enjuagó con $CH_2Cl_2$ (1 L). En un recipiente se cargó NaCl (3,0 kg) y agua potable (12,0 L). El contenido se mezcló para disolverlo y la solución de salmuera se transfirió al reactor A. El contenido del reactor A se mezcló durante 10 min a 20 °C. El agitador se detuvo y se había formado una emulsión. Después de asentarse durante 2 h, se retiró la mayor parte de la fase orgánica inferior de $CH_2Cl_2$ dejando alrededor de 18 L de emulsión. Se agregó agua (7,5 L) al reactor A con agitación lenta (50 rpm), esto diluyó la salmuera de 20 % en peso a aproximadamente 12 % en peso. Las fases se separaron en 20 min y se retiró la capa inferior de $CH_2Cl_2$. La fase orgánica se dividió a la mitad y se concentró en dos matraces. Cada matraz se concentró hasta 5 volúmenes. En cada matraz se cargó MeOH (10 L) en partes y se destiló hasta 4 volúmenes. En cada matraz se cargó MeOH (4 L) y se destiló hasta 2 volúmenes. El contenido de cada matraz se enfrió hasta 0-5 °C y se agitó durante 1,5 h. El contenido de los dos matraces se combinó en un filtro y se filtró rápidamente. La torta de filtración se lavó con MeOH (2 x 5 L) a 0-10 °C y se filtró rápidamente. La torta se deshidrató durante 1 h mediante filtración al vacío y luego se cargó en bandejas de secado. El sólido se secó durante la noche a 45 °C en bandejas de secado para proporcionar **S4** como un sólido marrón (5,75 kg, 8,98 % en peso de solvato).

**Preparación de S5**

1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**S5**)



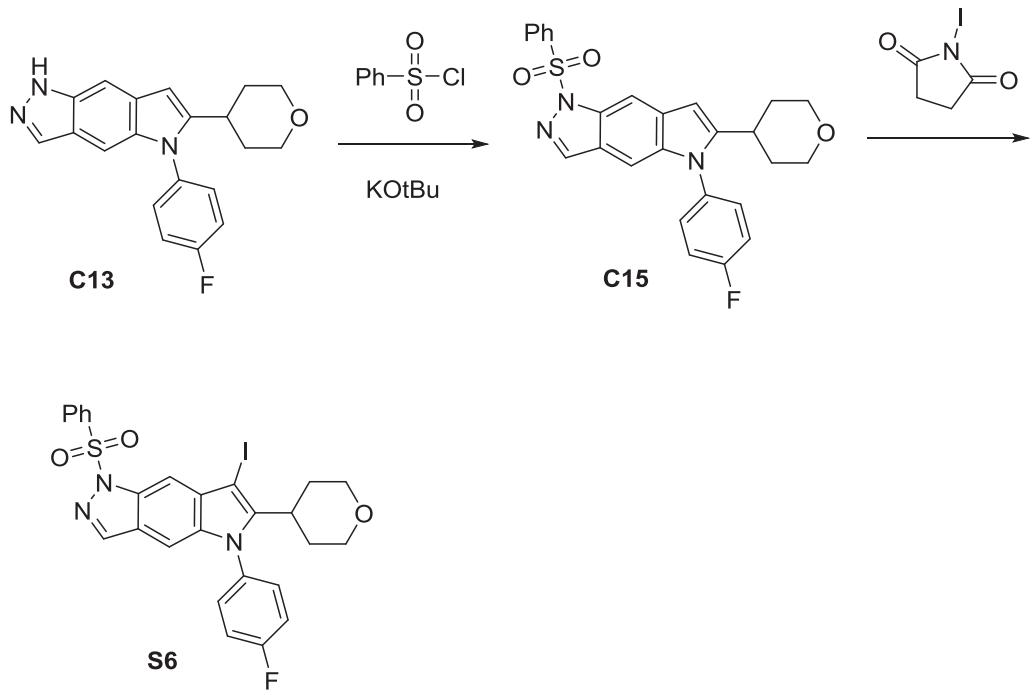

*Síntesis de 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**S5**)*

Un matraz que contenía 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S4** (0,99 g, 1,83 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (57 mg, 0,078 mmol) se evacuó y se purgó con nitrógeno (x 3). Se agregó m-Xileno (7,8 mL) y la mezcla se desgasificó. Se agregó trietilamina (830 µL) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (550 µL, 3,8 mmol), y la reacción se calentó a 150 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y se filtró, y se lavó con $CH_2Cl_2$. El filtrado se concentró y la mezcla de producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-5 % en $CH_2Cl_2$) para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (788,9 mg, 65 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 10,9, 3,4 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 2,38 (qd, J = 12,6, 4,0 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,48 (s, 12H). LCMS *m/z* 546,5 $[M+H]^+$.

**Preparación de S6**

*5-(4-fluorofenil)-7-yodo-1-(fenilsulfonil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S6**)*

**284**




*Etapa 1. Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol (**C15**)*

A una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C13** (10 g, 29,8 mmol) en THF (120 mL) a 0 °C se le agregó KOtBu (4,2 g, 37,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se agregó cloruro de bencenosulfonilo (4,4 mL, 34,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C, luego, durante 1 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y luego se agregó $NH_4Cl$ 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 de 5 % de **C13** (11,8 g, 83 %). $^1$H NMR (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 $[M+H]^+$.

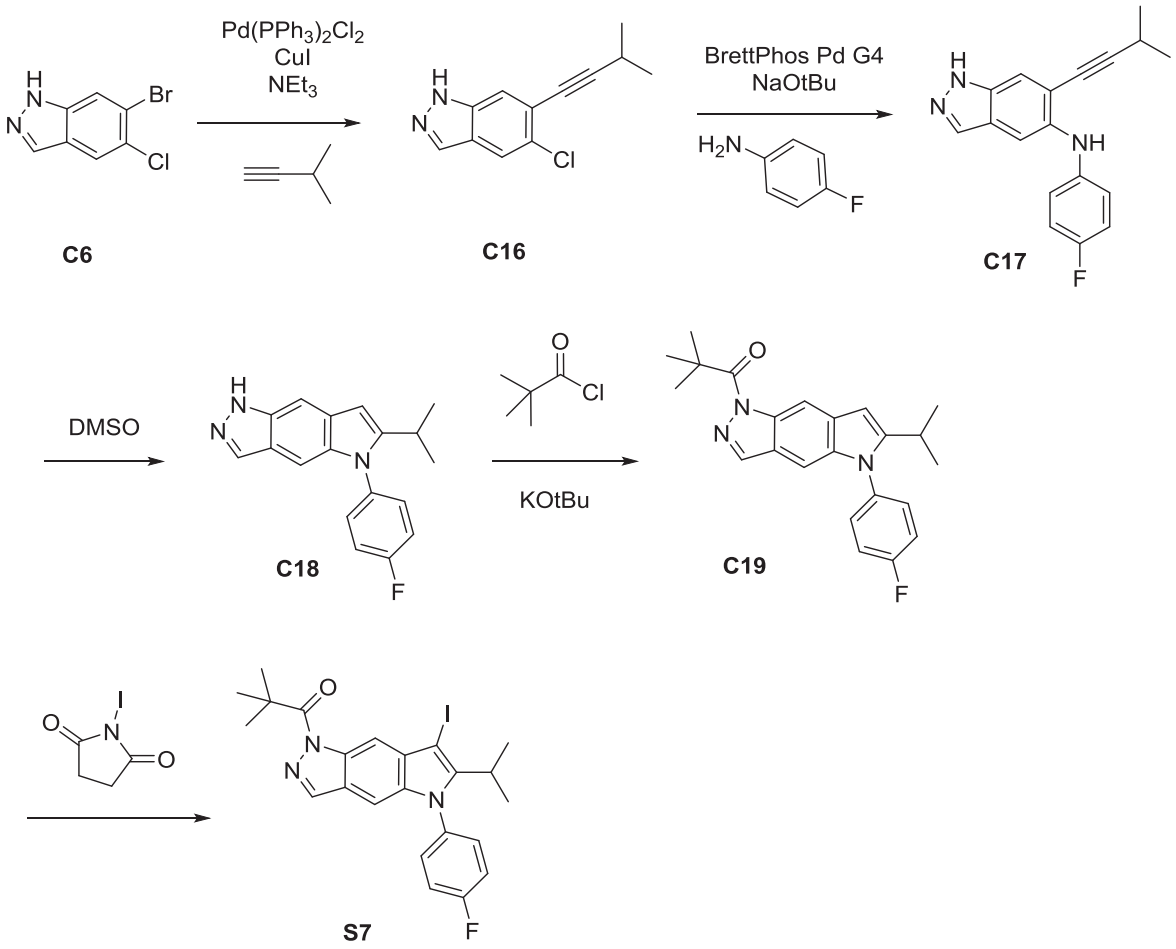
*Etapa 2. Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol (**S6**)*

A una solución de 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol **C15** (151,8 g, 319,2 mmol) en $CH_2Cl_2$ (1,52 L) enfriada hasta 0 °C se le agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (74,5 g, 321,2 mmol), en 4 partes aproximadamente iguales durante 45 min, las adiciones se realizaron con una separación de 15 min. Después de cada adición, se observó una ligera exotermia, la temp. interna aumentó hasta ~2 °C. La mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó $CH_2Cl_2$ (500 mL), y la reacción se agitó durante 15 min. Se agregó agua (1 L), seguido por

tiosulfato de sodio acuoso 1 M (200 mL). La mezcla se agitó durante 20 min, luego, se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera (1,5 L de cada uno). Luego, se secó ($MgSO_4$) la capa orgánica, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo sólido. El residuo se trató con MTBE (500 mL), luego, se agitó durante 90 min. El sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó con MTBE (2 x 200 mL) y se secó mediante succión durante 30 min. El sólido se secó adicionalmente al vacío (2 mbar, 75 °C) durante 30 min, para proporcionar el producto como cristales de color crema pálido. 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol (181,4 g, 94 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,45 (m, 6H), 7,25 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,22 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 2,93 (tt, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,29 (qd, J = 12,6, 4,4 Hz, 2H), 1,63 (dd, J = 13,5, 3,5 Hz, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -111,78. LCMS *m/z* 602,1 $[M+H]^+$.

***Preparación de S7***

*1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropilpirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**S7**)*




*Etapa 1. Síntesis de 5-cloro-6-(3-metilbut-1-in-1-il)-1H-indazol (**C16**)*

Se agregó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,7 g, 2,4 mmol) a una solución purgada de con nitrógeno de 3-metilbut-1-ino (10,7 mL, 104,6 mmol), 6-bromo-5-cloro-1*H*-indazol **C6** (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 la noche en una botella Parr, después de lo cual se agregó Celite® y metanol, y la mezcla se concentró al vacío. La purificación de la mezcla adsorbida por Celite® mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) proporcionó el producto (7,0 g, 71 %). $^1$H NMR (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). LCMS *m/z* 219,04 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de N-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(3-metilbut-1-in-1-il)-1H-indazol-5-amina (**C17**)*

Se agregó *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-inil)-1*H*-indazol **C16** (2,3 g, 10,5 mmol), t-butóxido de sodio (3,9 g, 40,6 mmol), y catalizador de BrettPhos Pd G4 (280 mg, 0,3 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó con $N_2$ a 100 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se redisolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó al pasar 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 (1,9 g, 58 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) 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). LCMS *m/z* 308,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**C18**)*

Una solución de *N*-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indazol-5-amina **C17** (254 mg, 0,83 mmol) en DMSO (2,3 mL) se calentó en condiciones de microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y se agitó durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el producto (143 mg, 53 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) 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). LCMS *m/z* 308,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C19**)*

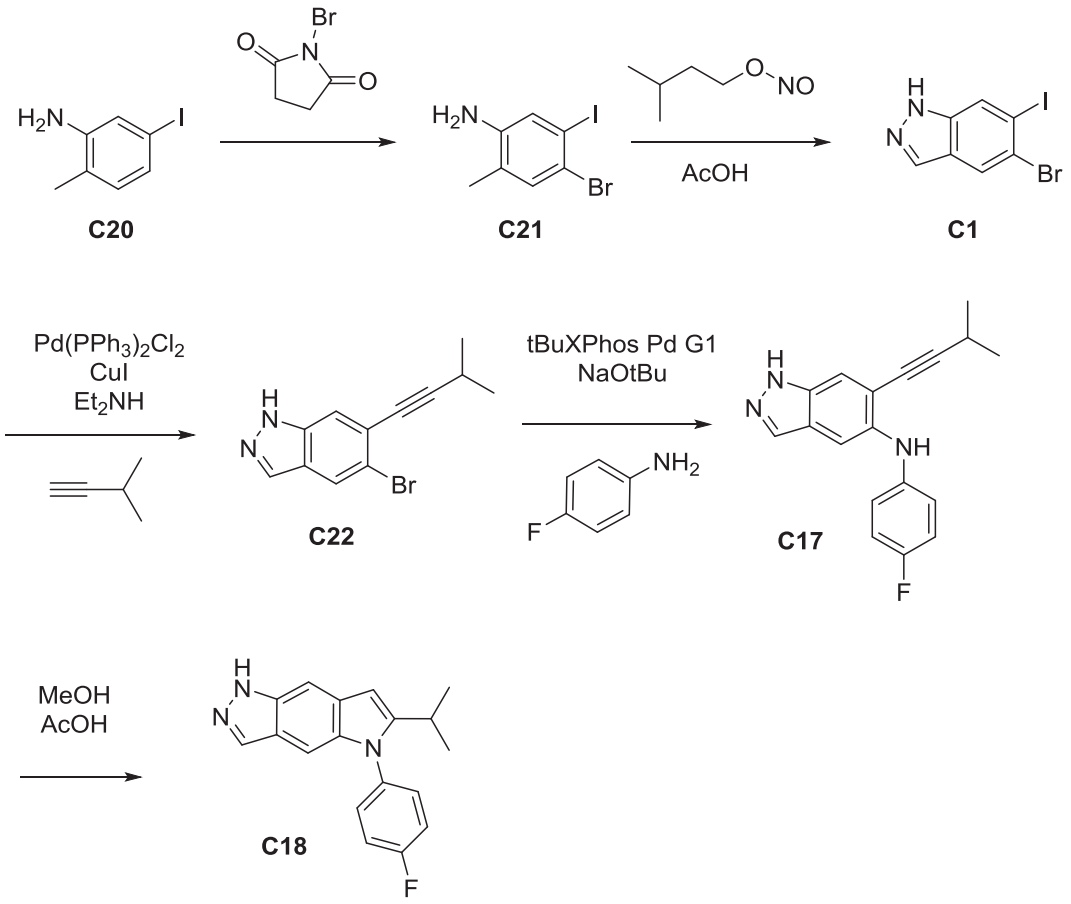
Una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C18** (60 g, 204,5 mmol) en THF (600 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se agregó KOtBu (29,8 g, 265,9 mmol) y se permitió que la mezcla se agitara a 0 °C durante 10 min. Se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (34 mL, 276,3 mmol) y se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó $NH_4Cl$ saturado (640 mL) y EtOAc. La capa acuosa se aisló y se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Columna: 1,5 kg de gel de sílice. Gradiente: EtOAc al 0-30 %/Heptano) proporcionó el producto como un sólido amarillo (64 g, 83 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,67 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,19 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 3,04 - 2,88 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 378,17 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**S7**)*

A una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C19** (71 g, 188,1 mmol) en $CH_2Cl_2$ ($_{710}$ mL) enfriada hasta 0 °C se le agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (49 g, 206,9 mmol) durante 15 min. Luego, se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se agregaron 500 mL adicionales de $CH_2Cl_2$. También se agregó una solución de $Na_2S_3O_4$ 1 M (100 mL) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (300 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ saturado adicional (300 mL), y luego se secó en sulfato de sodio para proporcionar el producto como un sólido marrón (93 g, 98 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,60 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,29 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,18 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,39 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 504,2 $[M+H]^+$.

**Preparación alternativa de C18**

*5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**C18**)*




*Etapa 1. Síntesis de 4-bromo-5-yodo-2-metilanilina (**C21**)*

A una solución de 5-yodo-2-metilanilina **C20** (600 g, 2,6 mol) en DMF (3 L) a -6 °C se le agregó *N*-bromosuccinimida (460 g, 2,6 mol) en 5 partes durante ~45 min (manteniendo la temperatura entre -3 a -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), luego se agregó a hielo/agua (4,8 kg) durante 4 min. Se formó una suspensión y se observó una exotermia a +10 °C. La mezcla se diluyó con agua fría adicional (1 L), se agitó durante 1 h a ~10 °C, se filtró y se lavó con agua (1,5 L). Los sólidos secaron a 45 °C al vacío para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (779 g, 97 %). $^1$H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,25 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,60 (2H, s), 2,05 (3H, s).

*Etapa 2. Síntesis de 5-bromo-6-yodo-1H-indazol (**C1**)*

A una solución de **C21** (791 g, 2,5 mol) en AcOH (4,2 L) a 44 °C se le agregó nitrito de isopentilo (333 g, 2,8 mol) durante 1 h. Se permitió una reacción exotérmica a 55 °C, luego, se mantuvo entre 55-64 °C. La mezcla se agitó a 55 °C durante 30 min, luego, se enfrió hasta 50 °C. Se agregó agua helada (4,2 L) durante 15 min mientras se continuaba enfriando hasta 20 °C. La suspensión se agitó durante 25 min a 20 °C, se filtró y se lavó con agua (2

L). El sólido bruto anaranjado se secó a 50 °C al vacío. El sólido se trituró a temperatura ambiente en MeCN (2,25 L) durante 30 min, se filtró y se lavó con MeCN (~750 mL) para proporcionar el producto como un sólido anaranjado (679 g, 83 %). $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) 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 (**C22**)*

Una solución de **C1** (2738 g, 8,5 mol) en DMF (10 L) se desoxigenó con 4 x ciclos de vacío / nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 6 °C y luego se agregó dietilamina (1,54 kg, 21,1 mol) y 3-metil-1-butino (652 g, 9,57 mol). La mezcla transfirió mediante el uso de presión de nitrógeno en 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 luego se calentó hasta 85 °C durante 15 h. La presión aumentó hasta 23 psi inicialmente y luego disminuyó gradualmente hasta 15 psi a medida que se consumía el 3-metil-1-butino (la presión dejó de disminuir después de alrededor de 8 h, lo que indica, presuntamente, que se completó la reacción). La mezcla se enfrió hasta 20 °C, y luego se agregó 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 °C [exotermia a 26°]. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con una mezcla de agua (8 L) y salmuera saturada (2 L), y luego con salmuera saturada (3 L). Las capas acuosas se extrajeron nuevamente de forma secuencial con MTBE (5 L, luego, 3 L). Los productos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se trituró en diclorometano (2 L) a 35 °C, se diluyó gradualmente con hexano (2 L), y se enfrió hasta 20 °C. La suspensión se filtró, se lavó con 1:1 diclorometano:hexano (1,5 L) y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar el producto como un sólido tostado pálido (1492 g, 67 %). $^1$H NMR (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).

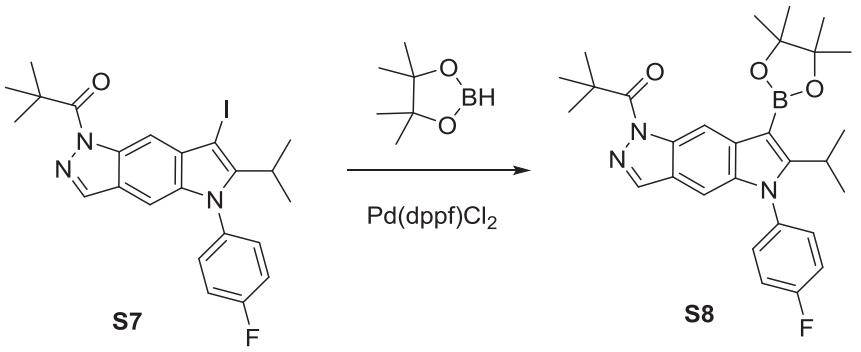
*Etapas 4 y 5. Síntesis de **C17** y 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C18**)*

A un reactor de vidrio de 50 L se le agregó **C22** (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 °C. Se agregó *t*-butóxido de sodio (3,47 kg, 36 mol) en partes de 1 kg durante 20 min con una aumento de calor resultante de hasta 16 °C. La solución se purgó al vacío con nitrógeno (5 x) y se enfrió hasta 11 °C. Se agregó catalizador de *t*BuXPhos Pd G1 MTBE (200 g, 0,2 mol) en 3 partes durante 1 h. Se observó una exotermia a 33 °C durante 2 h. El contenido se agitó durante la noche con enfriamiento hasta temperatura ambiente. El análisis de HPLC indicó la conversión en **C17**. La solución se diluyó con hexanos (4 L) y se enfrió hasta 3 °C. Se agregó ácido acético durante 1 h (exotermia a 20 °C). Se agregó agua (8 L) y el contenido se agitó, luego, se asentó. Se retiró la capa inferior, 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 la noche hasta alrededor de 55 °C. La solución se concentró mediante destilación al vacío hasta alrededor de 10 L y se enfrió hasta 16 °C. 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 **C18** como un sólido marrón. (2,52 kg, 76 % de rendimiento).

**Preparación de S8**

*1-(5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**S8**)*



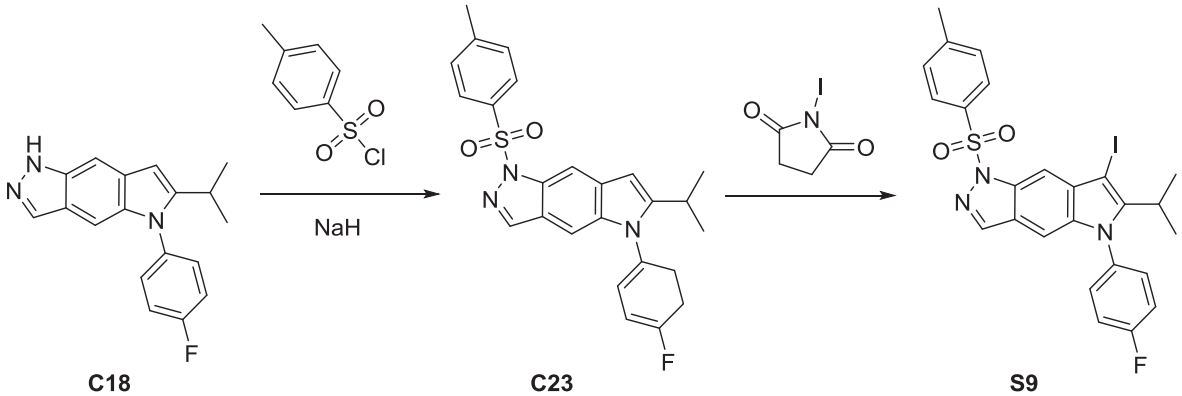

**S7** **S8**

*Síntesis de 1-(5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**S8**)*

Un matraz que contenía 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S7** (3,95 g, 7,7 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (230 mg, 0,31 mmol) se evacuó y se purgó con nitrógeno. Se agregó m-Xileno (31 mL) y la mezcla se desgasificó. Se agregó trietilamina (3,4 mL) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,4 mL, 16,5 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 3 h. La solución se enfrió y se filtró, se lavó con diclorometano, luego, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: diclorometano al 25-100 % en Heptano) para proporcionar el producto como un sólido anaranjado pálido (3,03 g, 77 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 3,23 (hept, J = 5,9 Hz, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,47 (s, 12H), 1,39 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 6H). LCMS *m/z* 504,4 $[M+H]^+$.

**Preparación de S9**

*5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-1-tosil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S9**)*




**C18** **C23** **S9**

*Etapa 1. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol (**C23**)*

Una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C18** (5,13 g, 17,5 mmol)

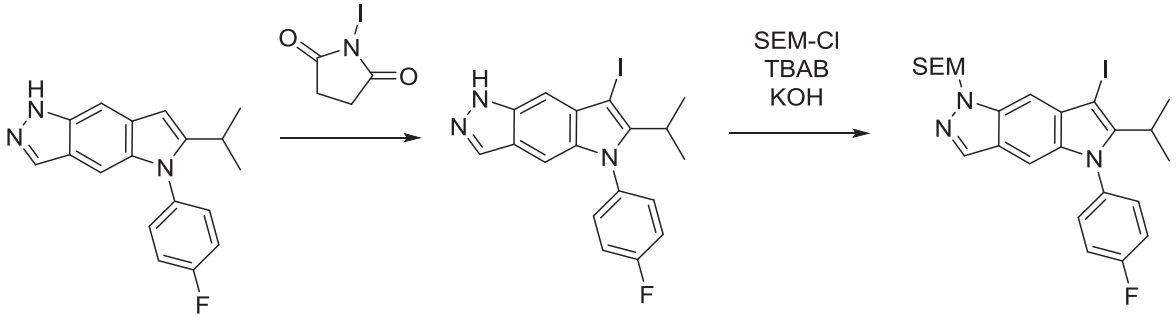
en DMF (55 mL) se enfrió hasta 0 °C bajo $N_2$. Se agregó NaH (1,05 g de 60 % p/p, 26,3 mmol en aceite mineral). Luego de agitarse durante 1 h a temperatura ambiente, se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,0 g, 26,2 mmol), y se permitió que la mezcla se agitara a 0 °C durante 1 h. Se agregó agua (~100 mL), y se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, luego heptano. El sólido se disolvió en $CH_2Cl_2$, y se filtró a través de un separador de fases. La solución del producto en $CH_2Cl_2$ se secó en $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 %/heptano) seguida por una segunda cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-20 % /$CH_2Cl_2$) proporcionó el producto como un sólido amarillo pálido (5,52 g, 68 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,34 (s, 1H), 8,13 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 - 7,23 (m, 4H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,13 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 2,95 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 448,36 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol (**S9**)*

A una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol **C23** (5,52 g, 11,8 mmol) en $CH_2Cl_2$ (55 mL) se le agregó yodopirrolidina-2,5-diona (2,92 g, 12,9 mmol) y se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se purificó luego mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-20 % en $CH_2Cl_2$). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se disolvieron en $CH_2Cl_2$. La solución se lavó con tiosulfato de sodio 1 M, se secó en $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (5,80 g, 83 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,32 - 8,22 (m, 1H), 8,14 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,26 - 7,13 (m, 2H), 7,02 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,17 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 574,3 $[M+H]^+$.

**Preparación de S10**

5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**S10**)




**C17** **C24** **S10**

*Etapa 1. 5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C24**)*

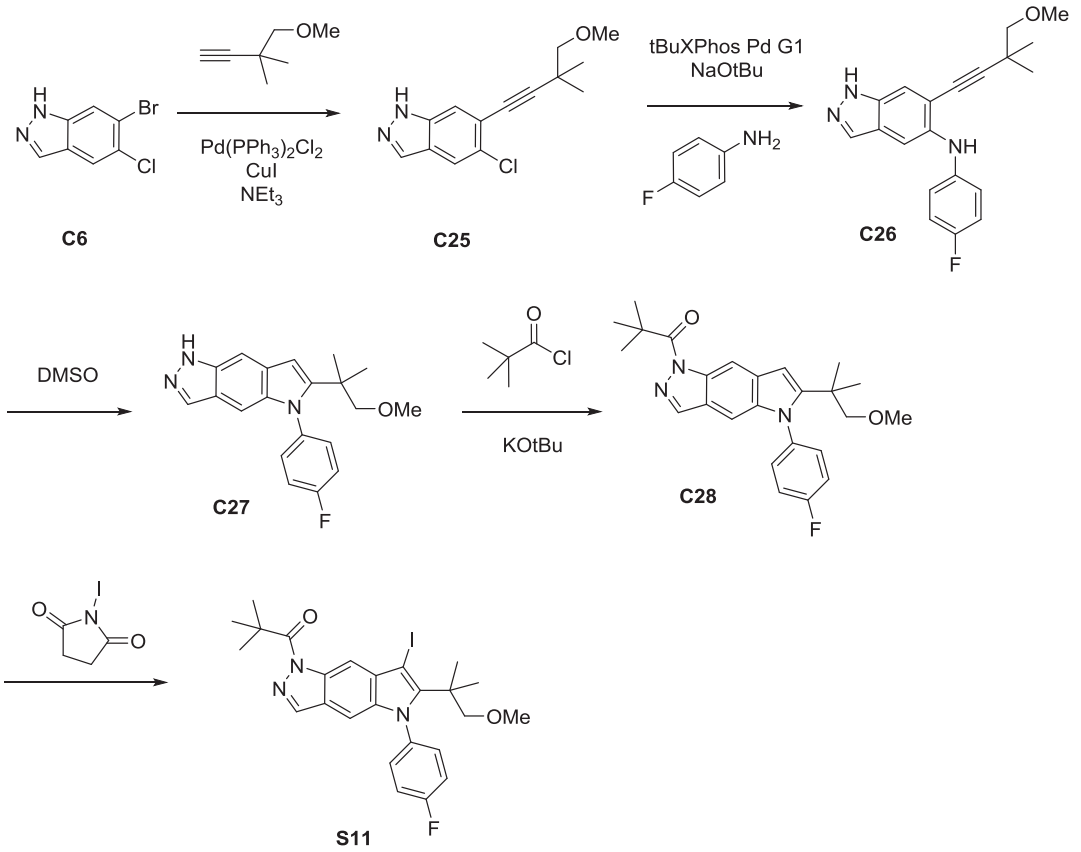
Se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (3,4 g, 15 mmol) en $CH_2Cl_2$ (104 mL) por goteo a una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C17** (4,0 g, 13,6 mmol) en $CH_2Cl_2$ (104 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con tiosulfito de sodio 1 M. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-20 % en $CH_2Cl_2$) proporcionó el producto como un sólido amarillo (4,17 g, 73 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,15 (hept, J = 7,2 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 420,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. 2-[[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (**S10**)*

A una solución de 5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C24** (1,08 g, 2,6 mmol) y $nBu_4NBr$ (41 mg, 0,13 mmol) en $CH_2Cl_2$ (5 mL) a 0 °C se le agregó KOH (4,5 mL, 163,9 mmol) y SEM-Cl (510 µL, 2,9 mmol). Se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$ y las fases se separaron en un separador de fases. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo/heptanos) proporcionó el producto (1,2 g, 86 %). LCMS *m/z* 550,2 $[M+H]^+$.

**Preparación de S11**

*1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**S11**)*




*Etapa 1. Síntesis de 5-cloro-6-(4-metoxi-3,3-dimetil-but-1-inil)-1H-indazol (**C25**)*

Una solución de 6-bromo-5-cloro-1H-indazol **C6** (5,2 g, 22,46 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 agregó 4-metoxi-3,3-dimetil-but-1-ino (3,5 g, 31,5 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C durante 1,5 h. Se precipitó un sólido blanco luego de enfriarse. La reacción se filtró a través de Celite®, 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 %). $^1$H NMR (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 (**C26**)*

Una suspensión de 5-cloro-6-(4-metoxi-3,3-dimetil-but-1-inil)-1H-indazol **C25** (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 purgó con nitrógeno. Se agregó 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 °C durante 1 h. Se agregó un catalizador de tBuXPhos Pd G1 al 1,4 % adicional (~150 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante otra 1 h. Luego, se agregó otra parte de catalizador de tBuXPhos Pd G1(80 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío, y

luego se agregó $NH_4Cl$ saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. 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 (**C27**)*

Una solución de **C26** en DMSO (26 mL) se calentó a 160 °C durante 2 h. Al enfriarse, se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ al 50 % (120 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (x 2). La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto como un sólido gris que se usó sin purificación adicional (5 g, 91 %). $^1H$ NMR (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 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. -[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C28**)*

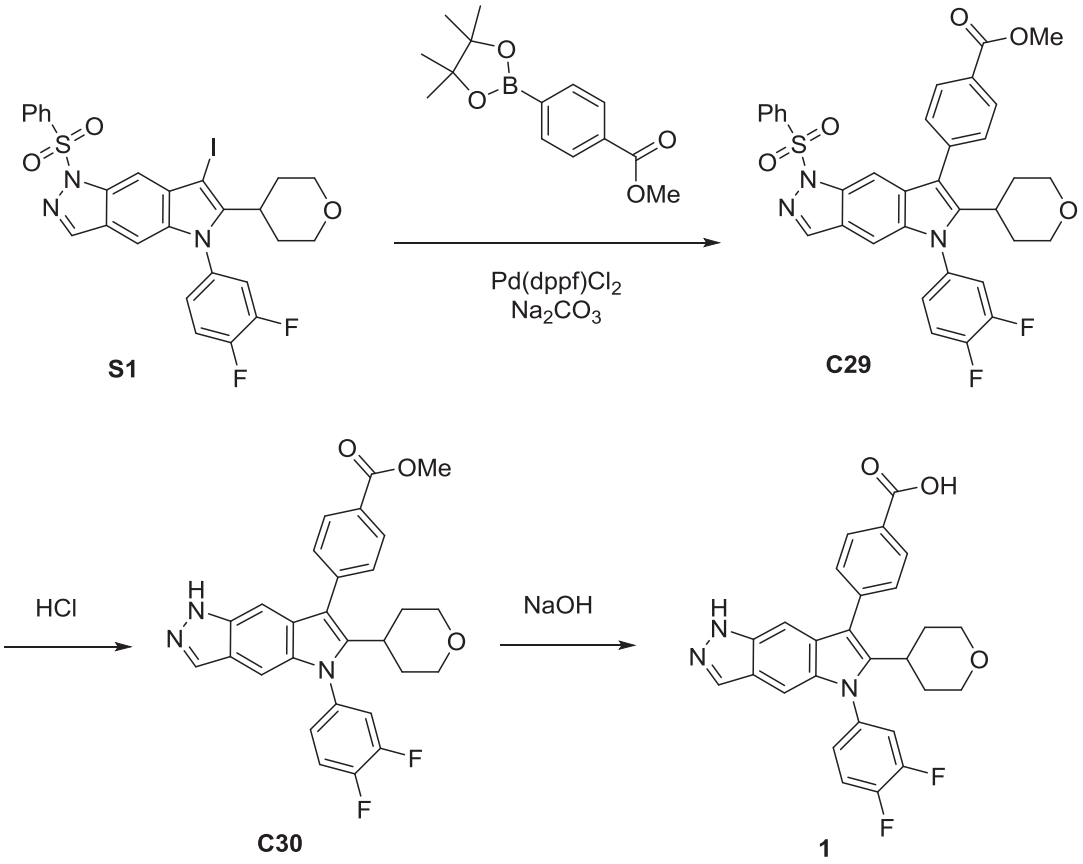
A una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C27** (6 g, 17,8 mmol) en THF (70 mL) enfriada hasta 0 °C se le agregó KOtBu (2,7 g, 24,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (2,9 mL, 23,6 mmol) y se permitió que la reacción se agitara durante 1 h adicional. Se agregó $NH_4Cl$ saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas de EtOAc combinadas se secaron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptanos) proporcionó el producto como un sólido amarillo brillante (5,2 g, 69 %). $^1H$ NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,64 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 1,59 (d, J = 2,9 Hz, 9H), 1,33 (s, 6H). LCMS *m/z* 422,3[M+1]+.

*Etapa 5. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**S11**)*

A una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C28** (4,2 g, 9,96 mmol) en $CH_2Cl_2$ (42 mL) a 0 °C se le agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (2,47 g, 10,98 mmol). Se permitió que la mezcla se agitara durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó $CH_2Cl_2$ (100 mL), seguido por $Na_2S_3O_4$ 1 N y $NaHCO_3$. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ adicional, se secó y se concentró para proporcionar el producto como un sólido amarillo (5,2 g, 95 %). $^1H$ NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,67 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 6,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,60 (s, 9H), 1,42 (s, 6H). LCMS *m/z* 548,1 $[M+H]^+$.

***Compuesto 1***

*Ácido 4-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**1**)*




*Etapa 1. Síntesis de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C29**)*

Una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-5-(3,4-difluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol **S1** (5000 mg, 7,6 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (4 g, 15,3 mmol) y $PdCl_2(dppf)_2$ (300 mg, 0,37 mmol) se colocó en un vial y se purgó con nitrógeno. Se agregó 1,4-dioxano (30 mL) y carbonato de sodio (11 mL de 2 M, 22,0 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se calentó luego a 90 °C en condiciones de microondas durante 60 min. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$ y se separaron las capas orgánicas y acuosas. La capa orgánica se concentró al vacío, y la mezcla del producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo/$CH_2Cl_2$) para proporcionar el producto como un sólido beige (4 g, 83 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 7,71 (qt, J = 15,0, 8,4 Hz, 6H), 7,53 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 7,33 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,01 (dt, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 1,73 - 1,53 (m, 4H).

*Etapa 2. Síntesis de 4-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C30**)*

A una solución de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato **C29** (405 mg, 0,65 mmol) en MeCN (3,6 mL) se le agregó HCl (1,6 mL de 4 M, 6,4 mmol) en 1,4-dioxano. Se calentó la mezcla a 70 °C durante la noche. Se agregó

agua (1,1 mL) y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante 30 min adicionales. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$ y las fases se separaron en un separador de fases. La capa orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. (175 mg, 56 %). LCMS *m/z* 488,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de ácido 4-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**1**)*

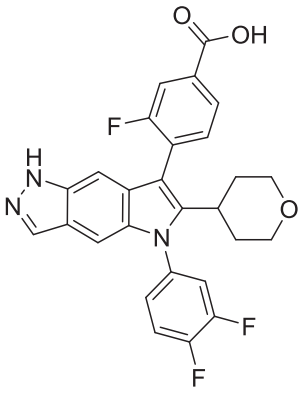
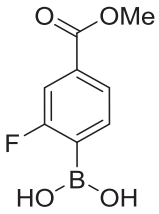
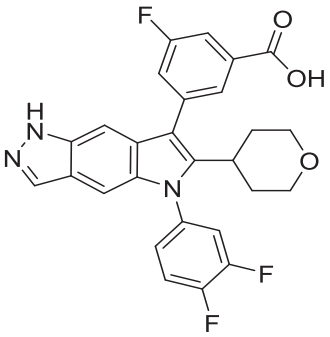
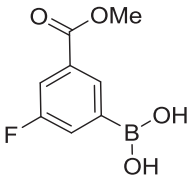
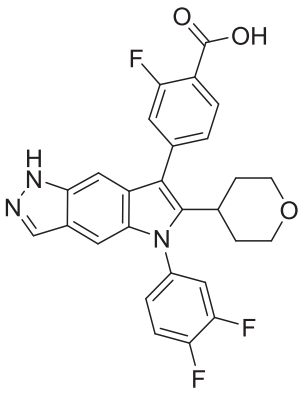
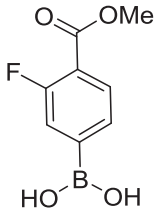
Una solución de 4-[5-(3,4-difluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C30** (291 mg, 0,6 mmol) en THF (7,5 mL) y MeOH (3,8 mL) se trató con NaOH (3 mL de 1 M, 3,0 mmol) y se calentó hasta 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y se ajustó el pH a 3 mediante la adición de HCl 2 N. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$ y las fases se separaron en un separador de fases. La capa orgánica se concentró al vacío y la mezcla se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %). El producto se trituró con MBTE, luego se disolvió en $CH_2Cl_2$/MeOH. Se agregó 200 mg de resina MP-TMT (depurador de Pd) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se filtró y se lavó con $CH_2Cl_2$ y MeOH, seguido por enjuague con heptanos y MBTE. Una purificación adicional mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %), y luego secado al vacío, proporcionó el producto (125,4 mg, 44 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,02 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,75 (q, J = 9,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,84 - 3,59 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,00 (s, 1H), 1,68 (d, J = 7,6 Hz, 4H). LCMS *m/z* 474,4 $[M+H]^+$.

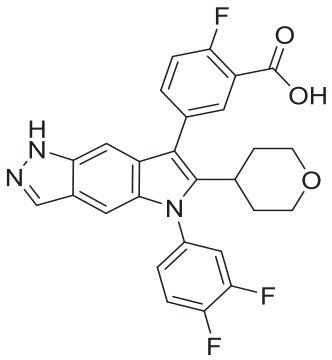
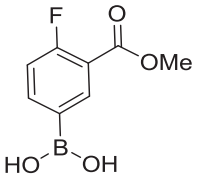
***Compuestos 2-5***

Los Compuestos **2-5** (Tabla 2) se prepararon en dos o tres etapas a partir del intermedio **S1**, a partir del éster borónico o ácido borónico adecuado de acuerdo con el método descrito para el compuesto **1**. Las modificaciones a los métodos se indican en la Tabla 2 y las notas al pie que la acompañan. En algunos casos, se realiza una reacción de acoplamiento de Suzuki mediante el uso de XPhos Pd G3 como catalizador y $K_3PO_4$ como base.

*Tabla 2. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 2-5*

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|

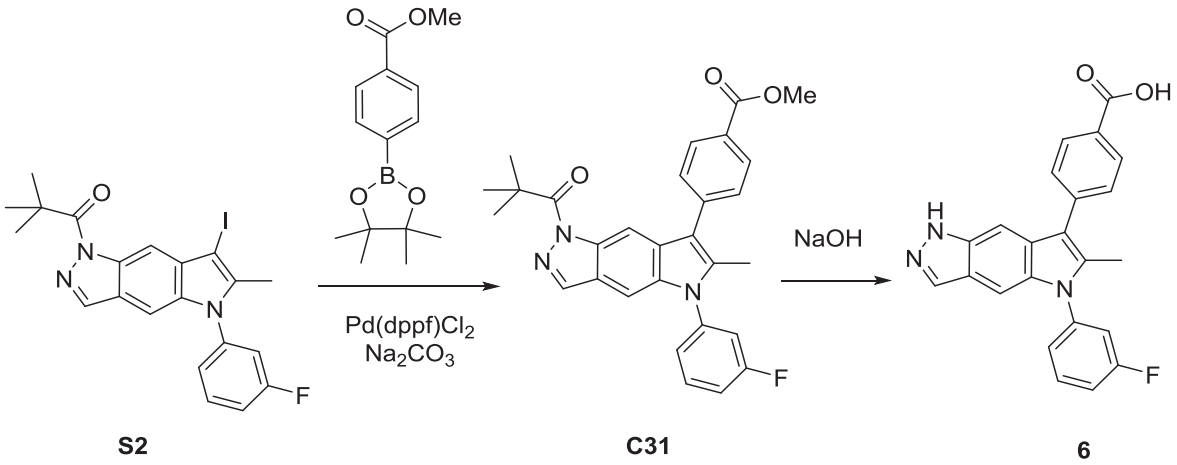
| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido o éster borónico* | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***2*** | *Compuesto 1[1] de **S1***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,38 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,62 (m, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,12 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,76 - 1,50 (m, 4H). LCMS *m/z* 492,2 $[M+H]^+$. |
| ***3*** | *Compuesto 1[1] de **S1***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,45 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,21 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 3,80 - 3,71 (m, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 2H), 2,98 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,74 - 1,56 (m, 4H). LCMS *m/z* 492,4 $[M+H]^+$. |
| ***4*** | *Compuesto 1[2] de **S1***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,30 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 2H), 7,86 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,76 (q, J = 9,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,75 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 1,76 - |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | 1,57 (m, 4H). LCMS *m/z* 492,3 $[M+H]^+$. |
| ***5*** | *Compuesto 1[1] de **S1***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,12 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,74 - 1,55 (m, 4H). LCMS *m/z* 492,4 $[M+H]^+$. |

1. Etapa 1. XPhos Pd G3, $K_3PO_4$ en 1,4-dioxano a 85 °C durante 1 h. Etapa 2. HCl 4 M, MeCN a 70 °C; Etapa 3. NaOH 2 M en THF/MeOH a 55 °C.
2. La hidrólisis del éster y la desprotección de sulfonamida se realizaron en una única etapa con NaOH 2 M en MeOH/THF a 55 °C.

**Compuesto 6**

*Ácido 4-[5-(3-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**6**)*




*Etapa 1. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(3-fluorofenil)-6-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C31**)*

Una mezcla de 1-[5-(3-fluorofenil)-7-yodo-6-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S2** (38 mg, 0,08 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (41 mg, 0,16 mmol) y Pd(dppf)$Cl_2$ (3 mg, 0,004 mmol) en un vial de reacción se colocó en atmósfera de nitrógeno. Se agregó 1,4-dioxano (500 µL) y carbonato de sodio (25 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. La reacción se calentó a 90 °C durante 60 min. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional (37,4 mg, 100 %). LCMS *m/z* 484,5 $[M+H]^+$.

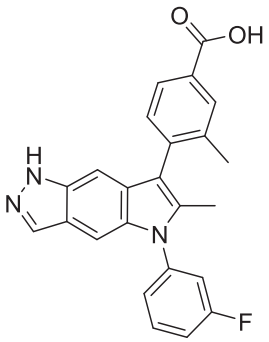
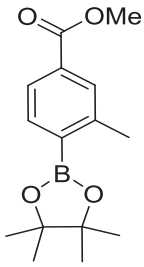
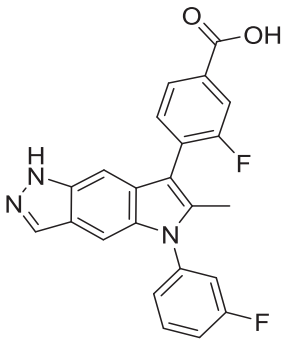
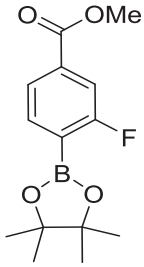
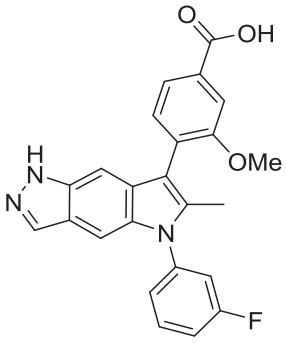
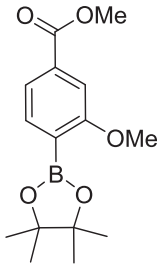
*Etapa 2. Síntesis de ácido 4-[5-(3-fluorofenil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**6**)*

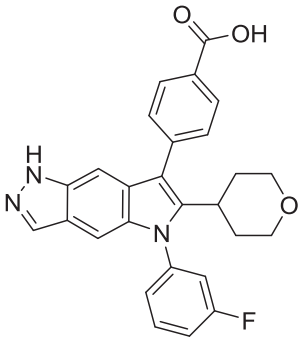
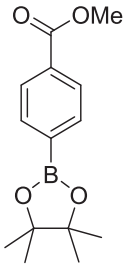
Se agregó hidróxido de sodio (1000 µL de 1 M, 1,0 mmol) a una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(3-fluorofenil)-6-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C31** (37,4 mg, 100 %) en metanol (2 mL) y THF (2 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se acidificó con ácido acético y se diluyó con DMSO (2 mL). La purificación mediante HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con ácido fórmico 0,2 %) proporcionó el producto (19,3 mg, 62 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,92 (s, 1H), 12,69 (s, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 2H), 8,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,64 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 3H), 2,40 (s, 3H). LCMS *m/z* 386,3 $[M+H]^+$.

***Compuestos 7-10***

Los compuestos **7-10** se prepararon en dos etapas a partir de **S2** o **S3** y el ácido borónico o éster borónico adecuados tal como se describió para el compuesto **6**.

*Tabla 3. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 7-10*

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***7*** | *Compuesto 6[1] de* ***S2***  |  | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,95 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 1H), 7,57 (dt, J = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). LCMS *m/z* 400,3 $[M+H]^+$. |
| ***8*** | *Compuesto 6[1] de* ***S2***  |  | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,27 (s, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (dt, J = 9,9, 2,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 4H), 2,30 (d, J = 1,4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 404,11 $[M+H]^+$. |
| ***9*** | *Compuesto 6[1] de* ***S2***  |  | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,02 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 3H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LCMS *m/z* 416,37 $[M+H]^+$. |

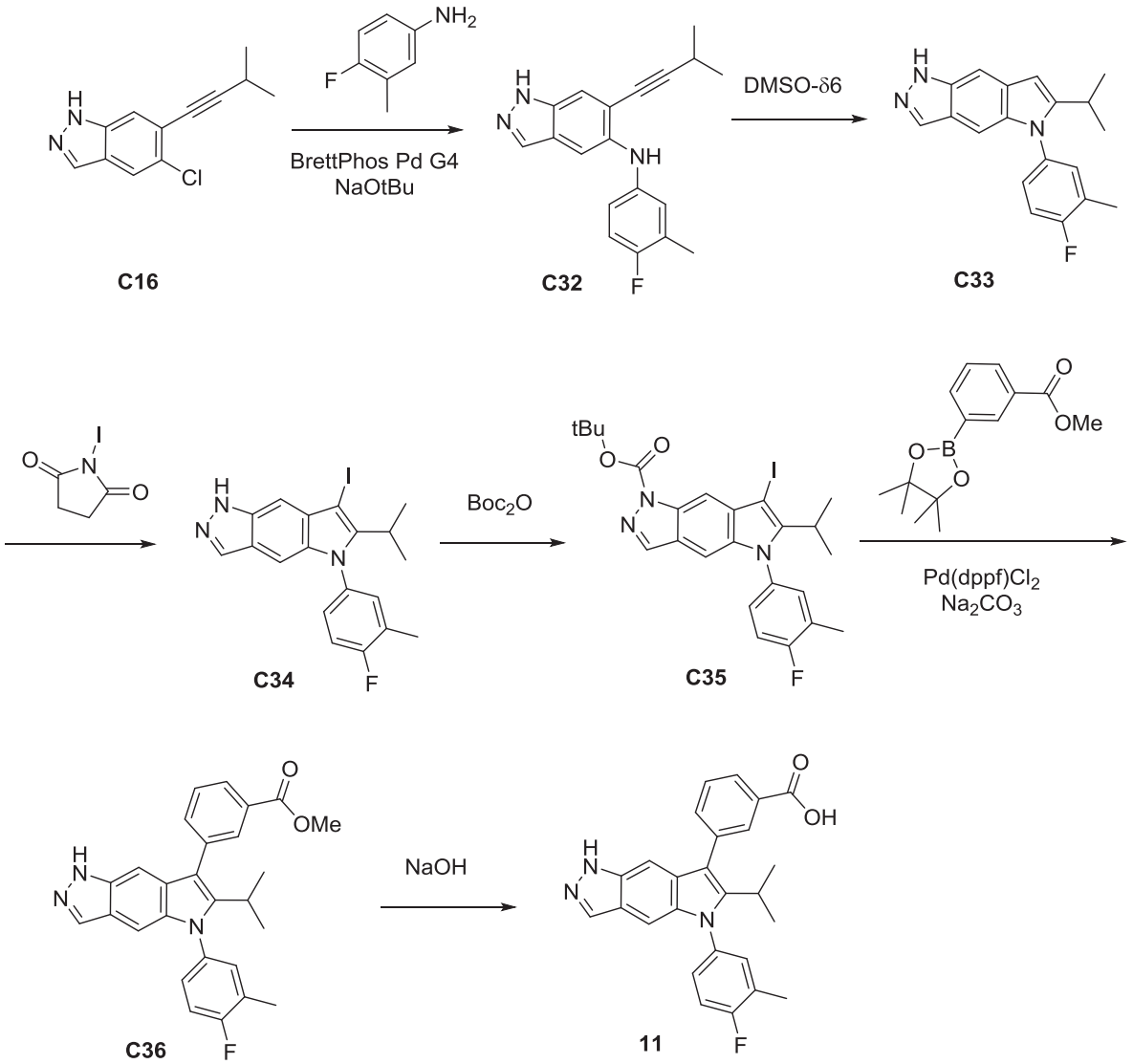
| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***10*** | *Compuesto 6*[1] *de* ***S3***  |  | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,00 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,16 - 8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,24 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,18 - 2,94 (m, 3H), 1,75 - 1,57 (m, 4H). LCMS *m/z* 456,37 $[M+H]^+$. |

1. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con ácido fórmico al 0,2 %).

**302**

***Compuesto 11***

*Ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**11**)*




*Etapa 1. Síntesis de 5-cloro-6-(3-metilbut-1-in-1-il)-1H-indazol (**C32**)*

Se agregó *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-inil)-1*H*-indazol **C16** (2,3 g, 10,5 mmol), t-butóxido de sodio (3,9 g, 40,6 mmol), y catalizador de BrettPhos Pd G4 (280 mg, 0,3 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó con $N_2$ a 100 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se redisolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó al pasar 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 (1,9 g, 58 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) 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). LCMS *m/z* 308,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-isopropil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**C33**)*

Una solución de *N*-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indazol-5-amina **C32** (254 mg, 0,83 mmol) en DMSO (2,3 mL) se calentó a 150 °C en condiciones de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y se agitó durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el producto (143 mg, 53 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) 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). LCMS *m/z* 308,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C34**)*

1-yodopirrolidina-2,5-diona (285 mg, 1,267 mmol) y 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C33** (420 mg, 1,31 mmol) se diluyeron con dicloroetano (12,6 mL) y la mezcla se lavó con nitrógeno. Se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó Celite® y la mezcla se concentró al vacío. La purificación de la mezcla bruta adsorbida por Celite® mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptano) proporcionó el producto (194,6 mg, 34 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) 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 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,34 (dd, J = 7,1, 1,3 Hz, 6H). LCMS *m/z* 434,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de terc-butilo (**C35**)*

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C34** (200 mg, 0,5 mmol) en $CH_2Cl_2$ (6 mL) se le agregó $Boc_2O$ (150 mg, 0,7 mmol), DIPEA (180 µL, 1,0 mmol) y DMAP (13,0 mg, 0,11 mmol). Se permitió que la mezcla se agitara a 25 °C durante 16 h. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptano) proporcionó el producto (240 mg, 97 %) como una mezcla de regioisómeros que se usaron en la etapa posterior sin separación.

$^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) Menor: 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). Mayor: 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 (p, 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 5. Síntesis de 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C36**)*

Una mezcla de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-carboxilato de terc-butilo **C35** (75 mg, 0,08 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (30 mg, 0,12 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (3 mg, 0,004 mmol) se colocó en un vial bajo nitrógeno. Se agregó DMF (400 µL) y carbonato de sodio (115 µL de 2 M, 0,23 mmol) y se permitió que la mezcla se agitara durante la noche a 80 °C. La mezcla se concentró al vacío.

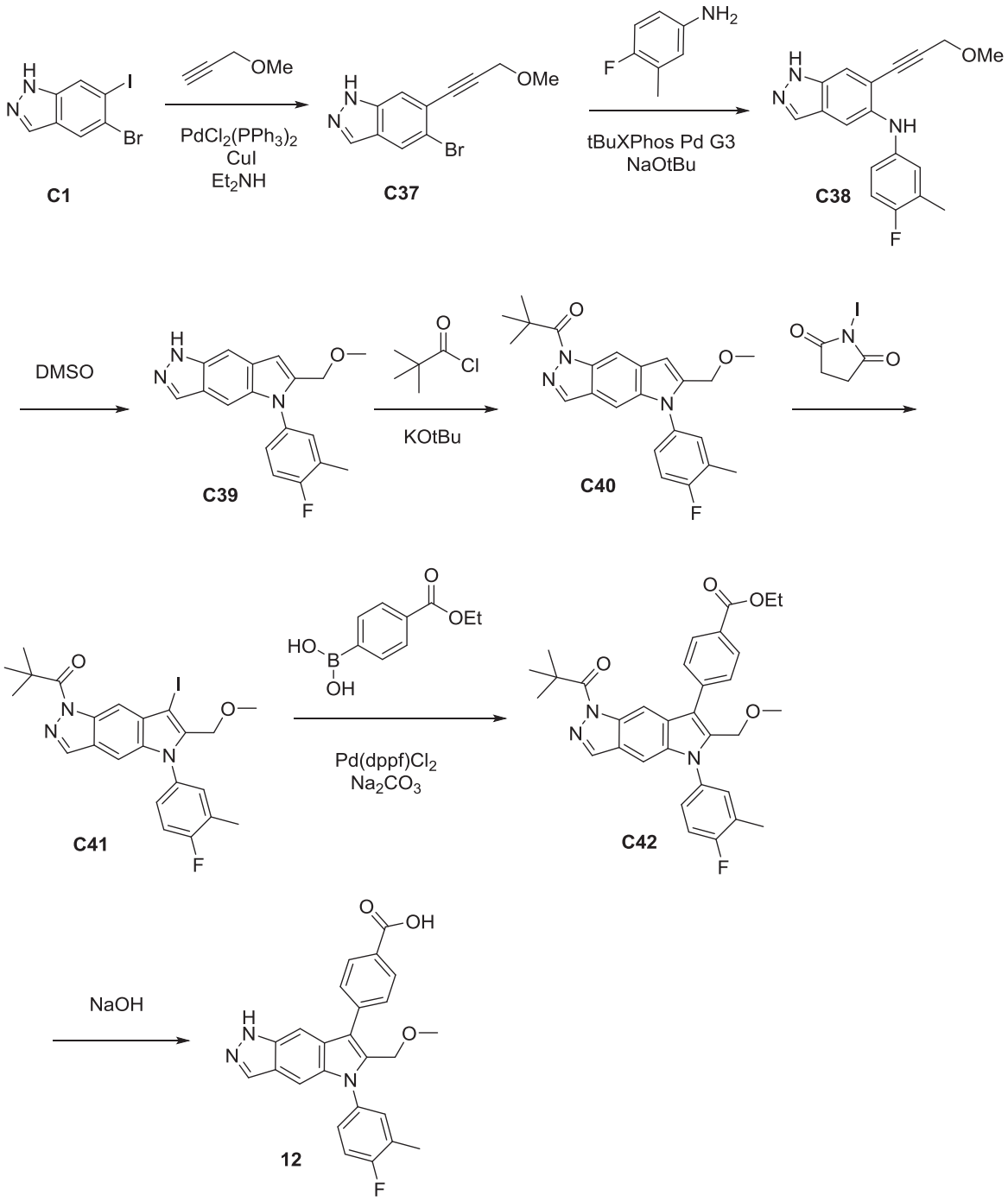
Se agregó agua y $CH_2Cl_2$, y las fases se separaron en un separador de fases. La purificación en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo en heptanos) proporcionó el producto (14 mg, 42 %). LCMS *m/z* 442,35 $[M+1]^+$.

*Etapa 6. Síntesis de ácido 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**11**)*

A una solución de 3-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C36** (10 mg, 0,02 mmol) en MeOH (0,5 mL) y THF (1 mL) se le agregó NaOH (500 µL de 1 M, 0,5 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se agregó agua y la mezcla se ajustó a pH 2. La mezcla se extrajo mediante $CH_2Cl_2$. La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y luego se concentró al vacío para proporcionar el producto. $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,11 (s, 1H), 3,18 (h, J = 7,2 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 428,31 $[M+H]^+$.

***Compuesto 12***

*Ácido 4-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(metoximetil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**12**)*




*Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-6-(3-metoxiprop-1-inil)-1H-indazol (**C37**)*

Una solución de 5-bromo-6-yodo-1H-indazol **C1** (1 g, 3,1 mmol) en DMF (6,2 mL) se purgó con nitrógeno. Se agregó 3-Metoxiprop-1-ino (342 µL, 4,1 mmol), $Et_2NH$ (991 µL, 9,6 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (110 mg, 0,16 mmol) y CuI (44 mg, 0,23 mmol). Se permitió que la reacción se agitara a 90 °C durante 4 h. La mezcla se concentró, luego se agregó agua y $CH_2Cl_2$. La capa orgánica se separó al pasar a través de un separador de fases. La purificación

mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Acetato de etilo/Heptanos) proporcionó el producto (540 mg, 66 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,40 (s, 3H).

*Etapa 2. Síntesis de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(3-metoxiprop-1-inil)-1H-indazol-5-amina (**C38**)*

Una solución de 5-bromo-6-(3-metoxiprop-1-inil)-1H-indazol **C37** (1,6 g, 6,03 mmol), 4-fluoro-3-metil-anilina (1,1 g, 8,8 mmol), NaOtBu (1,0 g, 10,4 mmol) en terc-butanol (25,9 mL) se purgó con nitrógeno durante 10 min a 40 °C. Se agregó tBuXPhos Pd G3 (95,8 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min adicionales. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 1 h. Se agregó una cantidad adicional de tBuXPhos Pd G3 (95,8 mg, 0,12 mmol), NaOtBu (1,0 g, 10,4 mmol) y 4-fluoro-3-metil-anilina (1,1 g, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. Se agregó $CH_2Cl_2$ y $NH_4Cl$ y las capas se separaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar el producto (640 mg, 32 %). LCMS *m/z* 310,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(metoximetil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C39**)*

Una solución de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(3-metoxiprop-1-inil)-1H-indazol-5-amina **C38** (590 mg, 1,76 mmol) en DMSO (2,2 mL) se calentó a 150 °C durante 30 min. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$ y la capa orgánica se separó mediante el uso de un separador de fases. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en diclorometano) proporcionó el producto (317 mg, 54 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,68 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LCMS *m/z* 310,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. 1-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(metoximetil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C40**)*

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(metoximetil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C39** (318 mg, 1,03 mmol) en THF (7,1 mL) a 0 °C en un baño de hielo se le agregó KOtBu (283 µL, 2,3 mmol). Luego, se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (491 µL, 4,0 mmol) por goteo, y se permitió que la mezcla se agitara a 0 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en diclorometano) proporcionó el producto (297 mg, 72 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,58 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,38 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,88 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,34 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H). LCMS *m/z* 394,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de 1-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-(metoximetil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C41**)*

Se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (218 mg, 0,92 mmol) en partes durante 30 min a una solución de 1-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(metoximetil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-

propan-1-ona **C40** (297 mg, 0,75 mmol) en $CH_2Cl_2$ (3,1 mL) a 0 °C y se permitió que la mezcla se agitara durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con $Na_2SO_3$ 1 M y la fase orgánica se aisló, y se pasó a través de un separador de fases. La concentración al vacío proporcionó el producto (350 mg, 80 %). $^1$H NMR (300 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,48 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,37 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,58 (s, 9H). LCMS *m/z* 520,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 6. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(metoximetil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato (**C42**)*

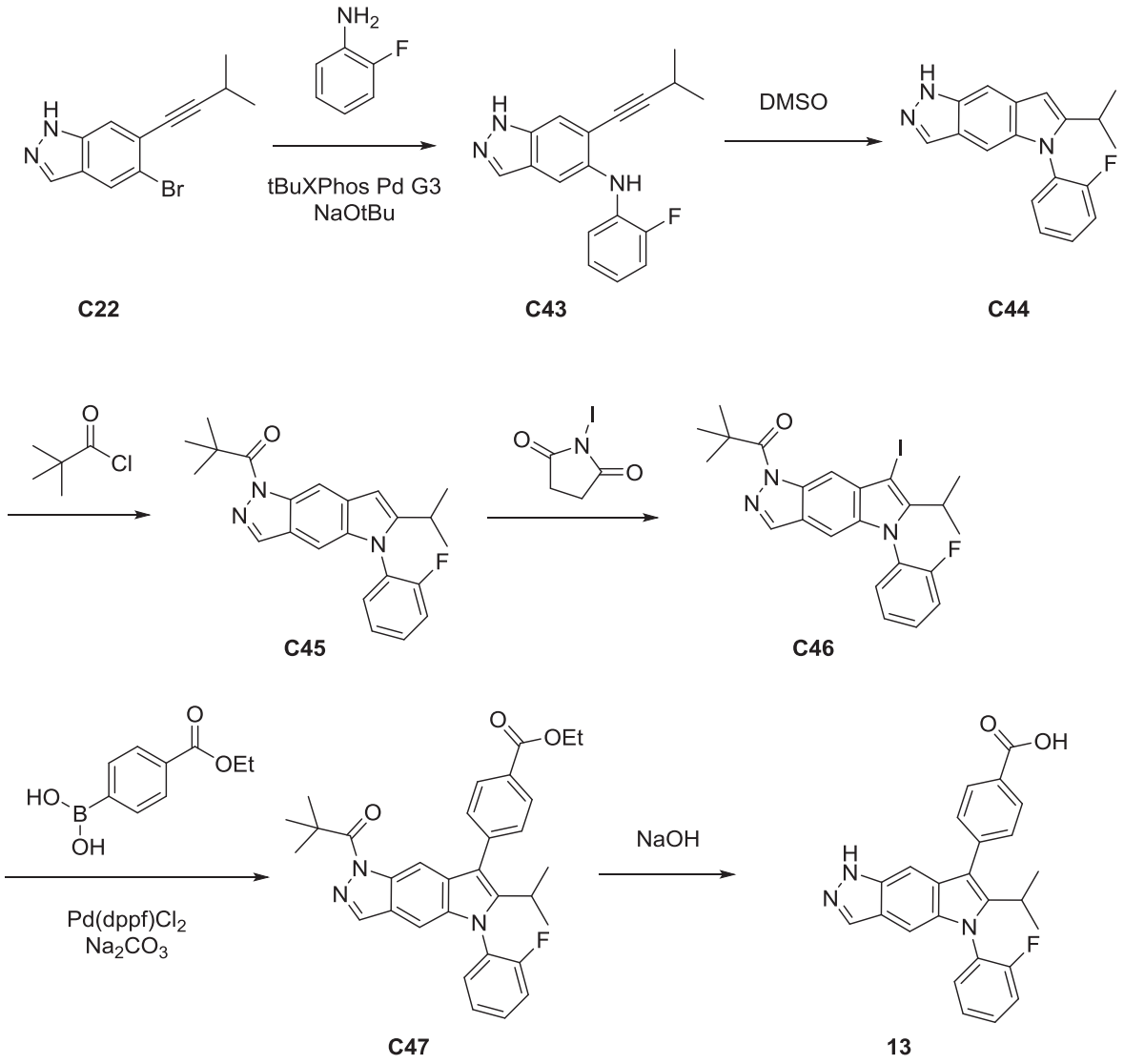
Una mezcla de 1-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7-yodo-6-(metoximetil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C41** (50 mg, 0,09 mmol), ácido (4-etoxicarbonilfenil)borónico (36,8 mg, 0,19 mmol) y Pd(dppf)$Cl_2$ (3,7 mg, 0,005 mmol) en un vial de reacción se purgó con nitrógeno. Se agregó 1,4-dioxano (302 µL) y carbonato de sodio (147 µL de 2 M, 0,30 mmol) y se permitió que la mezcla se agitara a 95 °C durante 1 h. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$ y las fases se separaron en un separador de fases. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: $CH_2Cl_2$ al 0-100 % en heptano) para proporcionar el producto (35 mg, 67 %). LCMS *m/z* 542,6 $[M+H]^+$.

*Etapa 7. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(metoximetil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**12**)*

A una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-(metoximetil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo **C42** (35 mg, 0,06 mmol) en THF (778 µL), MeOH (327 µL) se le agregó NaOH (280 µL de 1 M, 0,28 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 30 min, luego se concentró y redisolvió en agua mínima. Luego, la mezcla se acidificó mediante la adición de HCl (280 µL de 1 M, 0,28 mmol). La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el producto (20,5 mg, 71 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,97 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). LCMS *m/z* 430,3 $[M+H]^+$.

***Compuesto 13***

*Ácido 4-[5-(2-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**13**)*




*Etapa 1. Síntesis de N-(2-fluorofenil)-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indazol-5-amina (**C43**)*

El compuesto **C43** se preparó a partir de **C22** y 2-fluoro anilina, tal como se describió para la preparación de **C38**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-30 % en Heptano) proporcionó el producto como un sólido gris (399 mg, 67 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,91 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 6,90 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 1,33 (dd, J = 6,9, 1,5 Hz, 6H). LCMS *m/z* 294,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C44**)*

El compuesto **C44** se preparó a partir de **C43** mediante el uso del método descrito para la síntesis de **C39** en la preparación del compuesto **12**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptano) proporcionó el producto como un sólido amarillo claro (128,2 mg, 35 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,89 (hept, J = 7,9, 7,1 Hz, 1H), 1,27 (ddd, J = 11,6, 6,8, 1,8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 294,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. 1-[5-(2-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C45**)*

El compuesto **C45** se preparó a partir de **C44**, tal como se describió para la preparación de **C40**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-15 % en Heptano) proporcionó el producto deseado que contenía una impureza de Piv-OH aprox. al 10 % (según NMR). El material se usó en la reacción posterior sin purificación adicional (114,7 mg, 71 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,69 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,55 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,89 (dq, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,29 - 1,25 (m, 6H). LCMS *m/z* 378,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. 1-[5-(2-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C46**)*

El compuesto **C46** se preparó mediante el tratamiento de **C45** con 1-yodopirrolidina-2,5-diona mediante el uso del método descrito para la preparación de **C41**. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-10 % en Heptano) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (106,2 mg, 72 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 3,14 (dq, J = 14,9, 8,0 Hz, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,43 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS *m/z* 504,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(2-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo (**C47**)*

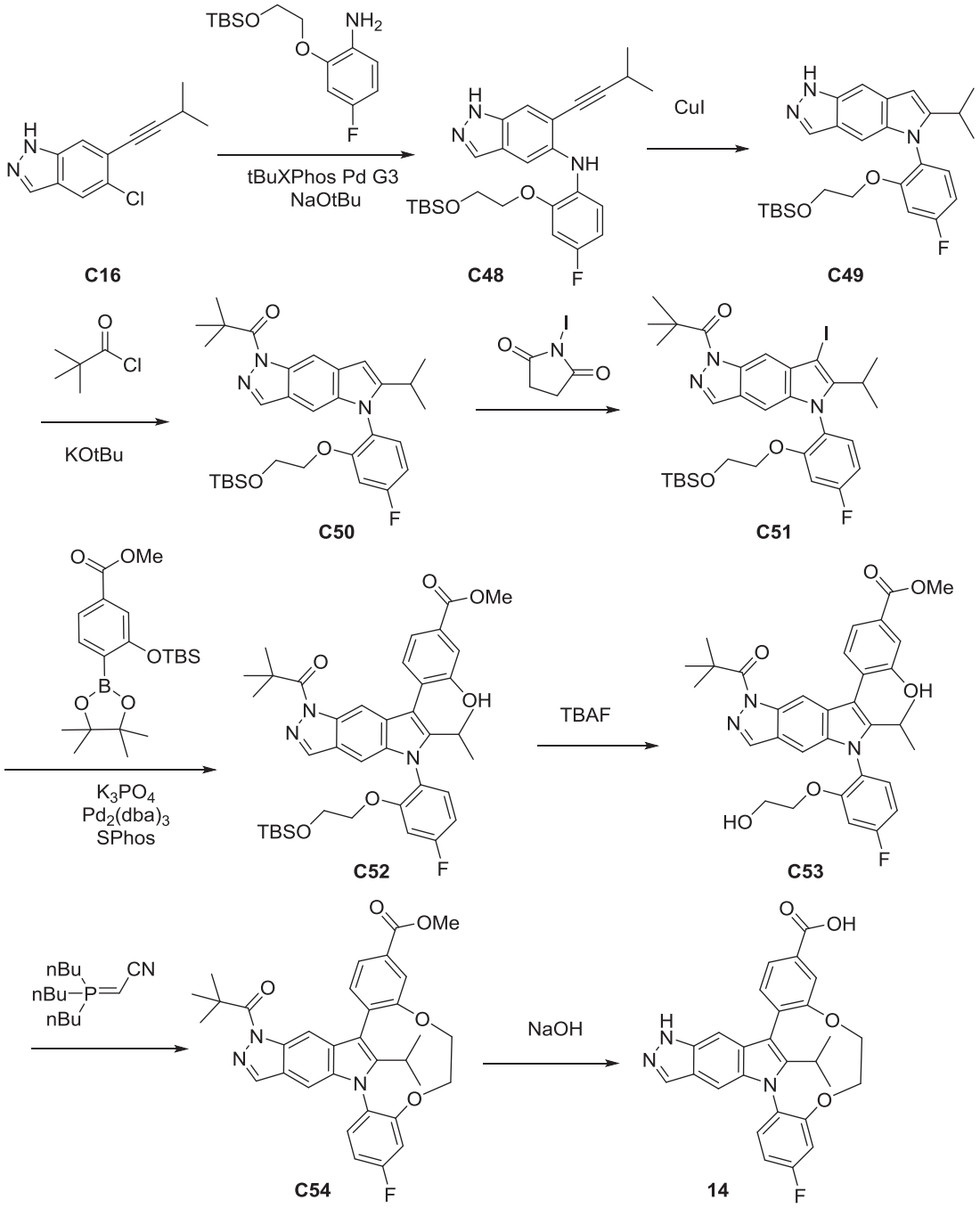
El compuesto **C47** se preparó mediante el uso del método descrito para la preparación de **C42**. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-10 % en heptano) proporcionó el producto como un sólido vidrioso incoloro (38,5 mg, 69 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,49 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 4H), 7,41 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,17 (dd, J = 19,4, 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 526,5 $[M+H]^+$.

*Etapa 6. Ácido 4-[5-(2-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**13**)*

El compuesto **13** se preparó mediante la hidrólisis de **C47** mediante el uso de un método análogo al descrito en la preparación del compuesto **12**. El material bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna C18: Gradiente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con modificador de ácido fórmico al 0,2 %) para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (20,6 mg, 68 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,21 - 8,12 (m, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 4H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 1,23 - 1,09 (m, 6H). LCMS *m/z* 414,3 $[M+H]^+$.

***Compuesto 14***

*Ácido (E)-8-fluoro-20-isopropil-11,12-dihidro-1H-5,18-(meteno)dibenzo[5,6:11,12][1,4]dioxa[7]azaciclododecino[8,9-f]indazol-15-carboxílico (**14**)*




*Etapa 1. Síntesis de N-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-fluoro-fenil]-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indazol-5-amina (**C48**)*

Se agregó tBuOH (1000 µL) a un vial que contenía 5-bromo-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indazol **C16** (60 mg, 0,2 mmol), 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-fluoro-anilina (98 mg, 0,3 mmol), y NaOtBu (62 mg, 0,6 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con $N_2$ durante 10 min a 40 °C. Se agregó tBuXphos Pd G3 (22 mg, 0,025 mmol) y la reacción se calentó 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptano) para proporcionar el

producto como un sólido amarillo claro (51,6 mg, 50 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,84 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 6,1, 3,9 Hz, 1H), 6,71 (dt, J = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 6,65 - 6,58 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,07 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,82 (dq, J = 13,8, 6,9, 6,3 Hz, 1H), 1,26 (dd, J = 6,9, 1,6 Hz, 6H), 0,82 (s, 9H), 0,04 - -0,04 (m, 6H). LCMS *m/z* 468,46 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de terc-butil-[2-[5-fluoro-2-(6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-5-il)fenoxi]etoxi]-dimetil-silano (**C49**)*

Un vial que contenía N-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-fluoro-fenil]-6-(3-metilbut-1-inil)-1H-indazol-5-amina **C48** (85 mg, 0,17 mmol) y CuI (13 mg, 0,07 mmol) se purgó con nitrógeno. Se agregó DMF (80 µL) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min. La mezcla se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna de C18 g. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con ácido fórmico 0,2 %) para proporcionar el producto (62,7 mg, 81 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,10 - 12,67 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,37 - 4,19 (m, 2H), 3,91 - 3,79 (m, 2H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 1,41 (ddd, J = 16,9, 6,9, 1,8 Hz, 6H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,09 (s, 3H). LCMS *m/z* 468,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. 1-[5-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-fluoro-fenil]-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C50**)*

A una solución de terc-butil-[2-[5-fluoro-2-(6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-5-il)fenoxi]etoxi]-dimetil-silano **C49** (165 mg, 0,35 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se le agregó KOtBu (74 mg, 0,66 mmol), y se permitió que la mezcla se agitara durante 5 min. Se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (170 µL, 1,4 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-10 % en heptano) proporcionó el producto como un aceite amarillo pálido (139,3 mg, 71 %). LCMS *m/z* 552,31 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. 1-[5-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-fluoro-fenil]-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C51**)*

Se agregó N-yodosuccinimida (64 mg, 0,28 mmol) a una solución de 1-[5-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-fluoro-fenil]-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C50** (135 mg, 0,24 mmol) en $CH_2Cl_2$ (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-5 % en Heptano) para proporcionar el producto como un aceite viscoso amarillo fluorescente brillante (119,2 mg, 70 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,55 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,13 - 3,00 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,65 (s, 9H), -0,23 (s, 3H), -0,38 (s, 3H). LCMS *m/z* 678,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[5-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-*

*fluoro-fenil]-1-(2,2-dimetilpropanoil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C52**)*

Se agregó THF (6 mL) y agua (1,6 mL) a un vial que contenía una mezcla de 1-[5-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-fluoro-fenil]-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C51** (100 mg, 0,14 mmol), 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (107 mg, 0,27 mmol), y $K_3PO_4$ (102 mg, 0,48 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno, luego, se agregó SPhos (16 mg, 0,04 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (14 mg, 0,015 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se dividió entre agua (10 mL) y diclorometano (10 mL). Luego, la mezcla se pasó a través de un separador de fases para recolectarla fase orgánica, y el solvente se evaporó al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-20 % en heptano) para proporcionar dos productos.

**Producto 1 (**Dos grupos de TBS permanecen intactos**).** 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[5-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-fluoro-fenil]-1-(2,2-dimetilpropanoil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (17,1 mg, 11 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,25 (dt, J = 18,1, 0,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,7, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (dt, J = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 7,03 - 6,34 (m, 3H), 4,10 - 3,93 (m, 5H), 3,76 - 3,62 (m, 2H), 3,09 - 2,86 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,16 - 1,02 (m, 6H), 0,87 - 0,53 (m, 18H), 0,07 - -0,37 (m, 12H). LCMS *m/z* 816,48 $[M+H]^+$. El espectro de NMR reveló la presencia de dba como impureza.

**Producto 2** (mono-*des*-TBS **C52**). El producto mono-*des*-TBS se obtuvo como un aceite viscoso amarillo claro. 4-[5-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-fluoro-fenil]-1-(2,2-dimetilpropanoil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-hidroxi-benzoato de metilo (77,8 mg, 51 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,24 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,97 - 6,85 (m, 2H), 5,33 - 5,16 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 5H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,03 - 2,81 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,07 (ddd, J = 22,1, 10,7, 7,1 Hz, 6H), 0,70 - 0,61 (m, 9H), -0,18 -0,38 (m, 6H). LCMS *m/z* 699,78 $[M+H]^+$. El espectro de NMR reveló la presencia del boronato desprotegido reducido como una impureza.

*Etapa 6. 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-[4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-hidrox-benzoato (**C53**)*

A una solución de 4-[5-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4-fluoro-fenil]-1-(2,2-dimetilpropanoil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-hidroxi-benzoato de metilo **C52** (75 mg, 0,07 mmol) en THF (2 mL) se le agregó TBAF (75 µL de 1 M, 0,08 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua (5 mL) y diclorometano (5 mL), y se pasó a través de un separador de fases. Se recolectó la fase orgánica y el solvente se evaporó al vacío. La mezcla de producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-60 % en Heptano) para proporcionar el producto como un sólido blanco (29,7 mg, 72 %). $^1$H NMR (300 MHz,

Cloroformo-d) δ 8,30 - 8,23 (m, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,56 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 7,00 - 6,83 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,04 - 3,79 (m, 5H), 3,68 - 3,33 (m, 2H), 3,00 - 2,77 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,07 (ddd, J = 14,6, 7,1, 3,8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 588,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 7. Síntesis de (E)-8-fluoro-20-isopropil-1-pivaloil-11,12-dihidro-1H-5,18-(meteno)dibenzo[5,6:11,12][1,4]dioxa[7]azaciclododecino[8,9-f]indazol-15-carboxilato de metilo (**C54**)*

A una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-[4-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-hidroxi-benzoato de metilo (18 mg, 0,03 mmol) en tolueno (30 mL) en atmósfera de nitrógeno se le agregó 2-(tributil-$\lambda^5$-fosianoilideno)acetonitrilo (480 µL, 1,83 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. El solvente se evaporó al vacío, y la mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-10 % en heptano) para proporcionar el producto **C54** como un sólido blanco (2,2 mg, 12 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,33 (s, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 2H), 7,88 - 7,77 (m, 3H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,90 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 3,18 (dd, J = 11,0, 8,0 Hz, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 - 0,83 (m, 3H). LCMS *m/z* 570,31 $[M+H]^+$.

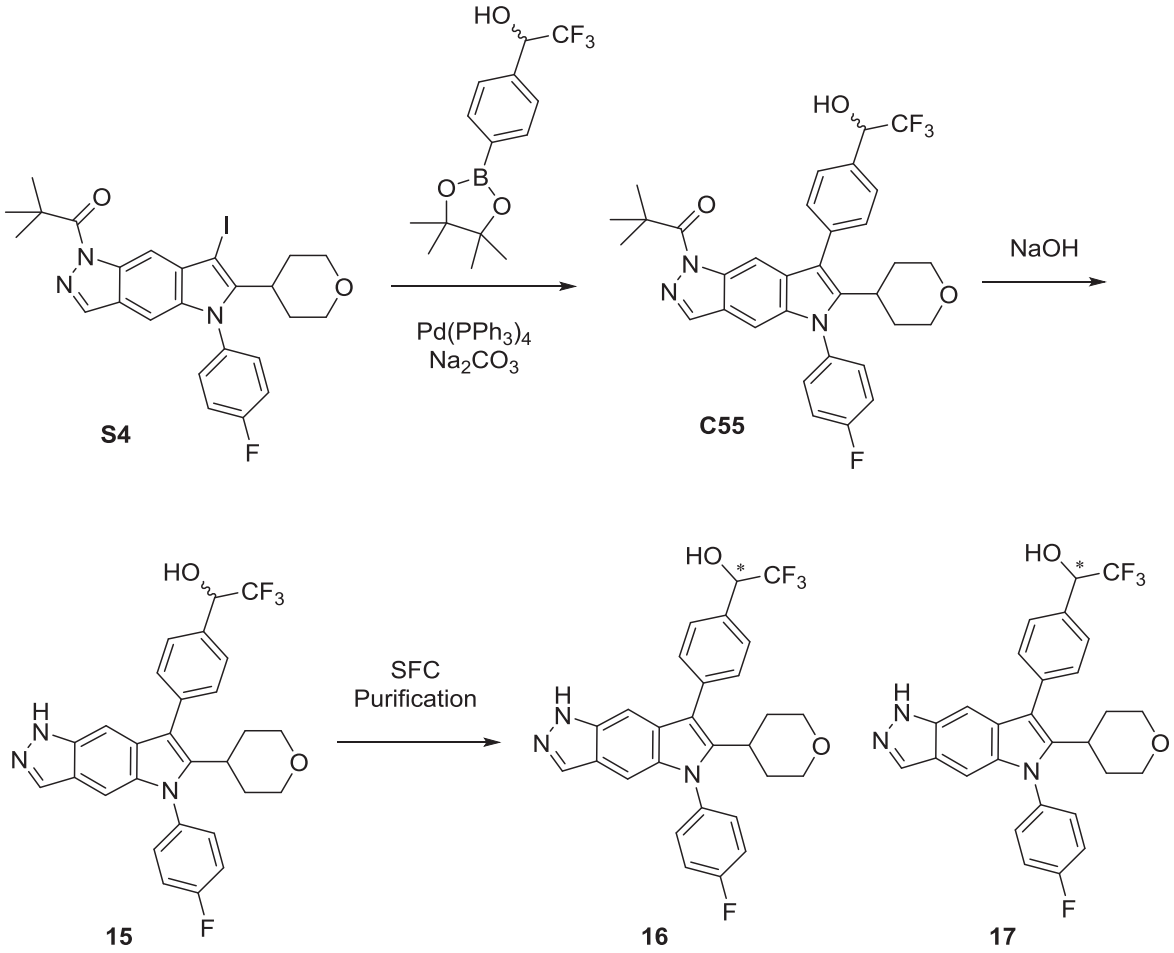
*Etapa 8. Síntesis de ácido (E)-8-fluoro-20-isopropil-11,12-dihidro-1H-5,18-(meteno)dibenzo[5,6:11,12][1,4]dioxa[7]azaciclododecino[8,9-f]indazol-15-carboxílico (**14**)*

Se agregó NaOH (21 µL de 1 M, 0,021 mmol) a una solución de 22-(2,2-dimetilpropanoil)-5-fluoro-28-(propan-2-il)-8,11-dioxa-1,22,23-triazahexaciclo[16.9.1.02,7.012,17.019,27.021,25]octacosa-2(7),3,5,12,14,16,18(28),19,21(25),23,26-undecaeno-14-carboxilato de metilo **C54** (2 mg, 0,004 mmol) en THF (40 µL) y MeOH (20 µL). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 50 min. El solvente se evaporó al vacío y se agregó HCl (21 µL de 1 M, 0,021 mmol). Se formó un precipitado blanco y el solvente se evaporó al vacío. La mezcla de producto se disolvió en una cantidad mínima de DMSO, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1,3 mg, 78 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,94 (td, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 6,75 - 6,68 (m, 1H), 4,18 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,15 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 1,11 (dd, J = 6,9, 1,5 Hz, 3H), 0,89 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 472,2 $[M+H]^+$.

***Compuesto 15, 16 y 17***

*2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-*

*il]fenil]etanol (**15**), 2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]etanol (**16**) ENANT-1 y 2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]etanol (**17**) ENANT-2*




*Etapa 1. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-7-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil]pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C55**)*

Una solución de $Na_2CO_3$ (225 µL de 2 M, 0,45 mmol) se agregó a una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (100 mg, 0,18 mmol) **S4**, 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanol (66 mg, 0,22 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0,009 mmol) en 1,4-dioxano (750 µL) y DMF (750 µL). La reacción se calentó a 150 °C durante 30 min. se agregó agua y $CH_2Cl_2$ y la mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (x 3). Las fases orgánicas se filtraron a través de un separador de fases, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. LCMS *m/z* 594,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]etanol (**15**)*

Se agregó NaOH (36 mg, 0,9 mmol) a una solución de **C55** en THF (750 µL) y agua (250 µL). La reacción se calentó a 50 °C durante 40 h. El pH de la mezcla se ajustó a pH 7

mediante la adición de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$: IPA (3:1) (x 3). Las fases orgánicas se filtraron a través de un separador de fases y se combinaron y evaporaron al vacío. El producto bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con ácido fórmico al 0,2 %para proporcionar el producto como un sólido blanco.

*Etapa 3. Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]etanol (**16**) y 2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]etanol (**17**)*

El compuesto racémico 2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]etanol **15** (30 mg, 0,06 mmol) se separó en sus enantiómeros constituyentes mediante separación de SFC quiral. Columna: Daicel Chiralpak IB, 10 x 250 mm. Fase móvil: MeOH al 20 % (amoníaco 5 mM), $CO_2$ al 80 %. Flujo: 15 mL/min. Se obtuvieron dos productos. El compuesto **16** fue el primer enantiómero de elución y el compuesto **17** fue el segundo enantiómero de elución.

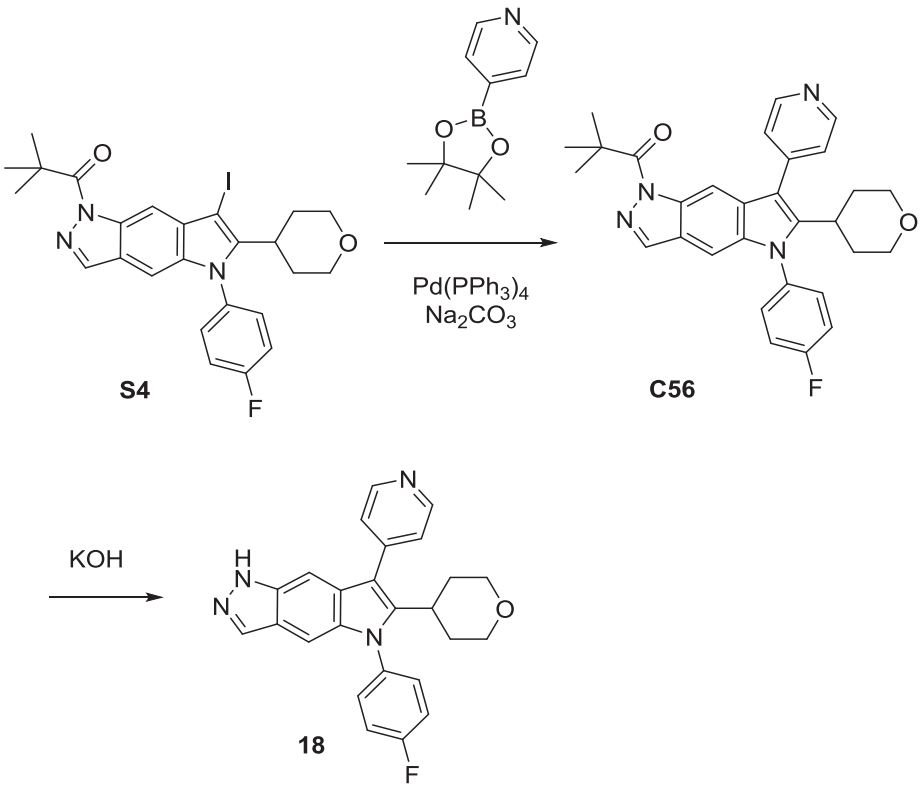
2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]etanol (**16**) *ENANT-1* (10,1 mg, 61 %). $^1$H NMR (300 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,34 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (dt, J = 8,9, 2,7 Hz, 4H), 7,42 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,16 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 11,4, 4,1 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,69 (d, J = 13,1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 510,2 $[M+H]^+$.

2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]etanol (**17**) *ENANT-2* (12,1 mg, 74 %). $^1$H NMR (300 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,41 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 4H), 7,43 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,17 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 2H), 3,19 (m, J = 11,5 Hz, 2H), 3,06 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,69 (d, J = 12,8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 510,2 $[M+H]^+$.

**316**

***Compuesto 18***

*5-(4-fluorofenil)-7-(4-piridil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**18**)*




*Etapa 1. 1-[5-(4-fluorofenil)-7-(4-piridil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C56**)*

Se agregó 1,4-dioxano (750 µL) y DMF (750 µL) a un vial que contenía 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S4** (100 mg, 0,18 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (45 mg, 0,22 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0,009 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Luego, se agregó una solución de $Na_2CO_3$ (225 µL de 2 M, 0,45 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 7 h. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$, y la mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (x 3). Las fases orgánicas se filtraron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío para proporcionar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* 497,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-7-(4-piridil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**18**)*

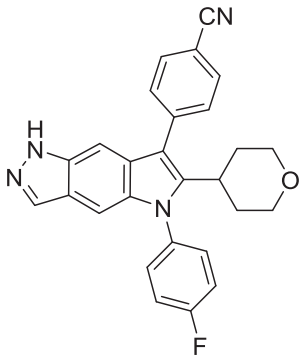
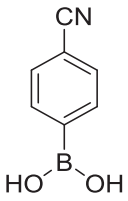
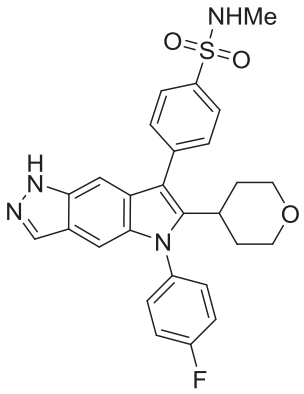
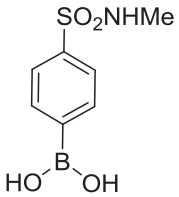
Se agregó KOH (30 mg, 0,5 mmol) a una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-(4-piridil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C56** en EtOH (750 µL) y agua (250 µL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 72 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con HCl 1 M. Luego, la mezcla se extrajo con $CHCl_3$: IPA (3:1) (x 3). Las fases orgánicas se filtraron a través de un separador de fases y se combinaron y concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con

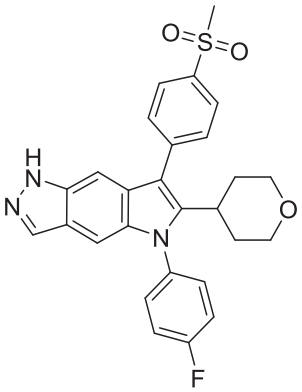
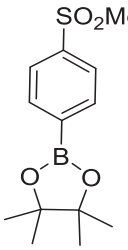
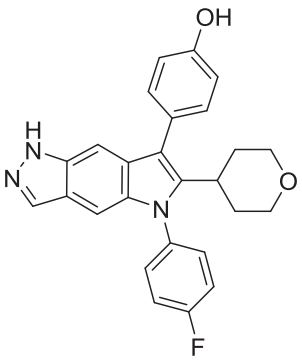
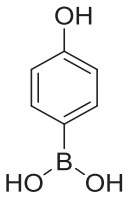
ácido fórmico 0,2 %) proporcionó el producto como un sólido blanco (22,6 mg, 29 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,63 (s, 1H), 8,87 - 8,63 (m, 2H), 8,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,34 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 1,69 (m, 4H). LCMS *m/z* 413,1 $[M+H]^+$.

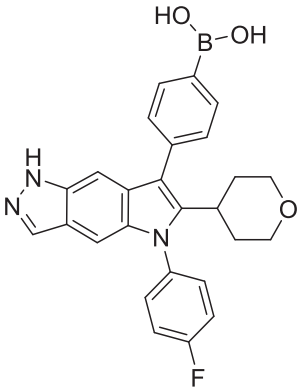
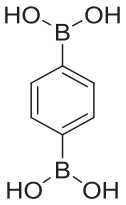
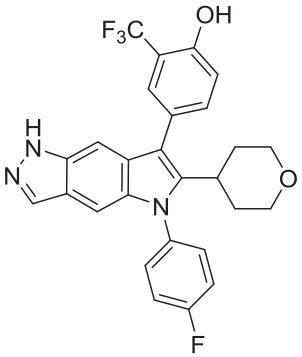
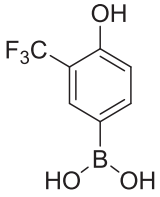
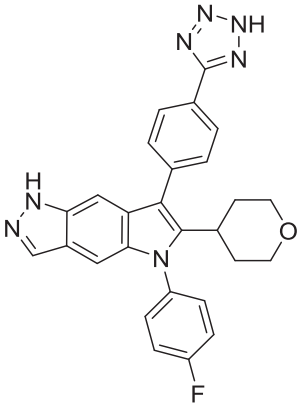
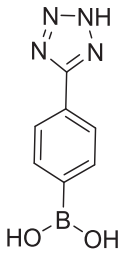
***Compuestos 19-32***

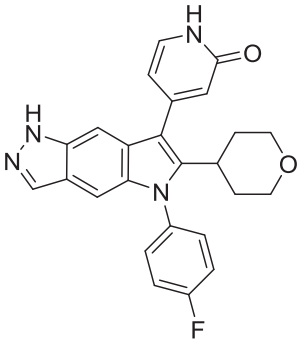
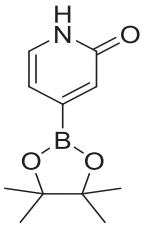
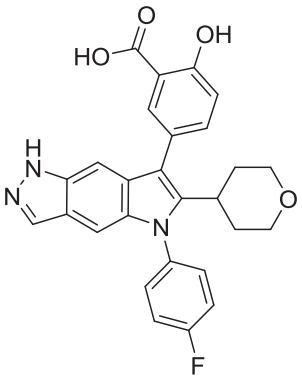
Los compuestos **19-32** se prepararon en dos etapas a partir de **S4** de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto **18** (acoplamiento de Suzuki, desprotección del grupo pivaloilo). En algunos ejemplos, se usa un catalizador alternativo en la etapa de acoplamiento de Suzuki, tal como se indica en las notas de pie de la tabla.

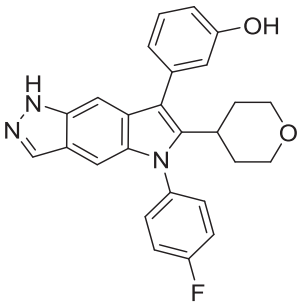
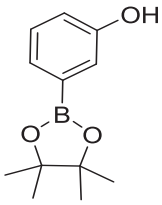
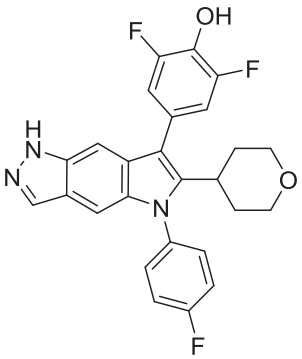
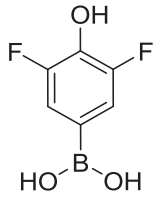
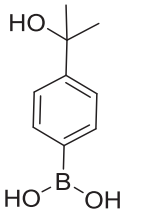
*Tabla 4. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 19-32*

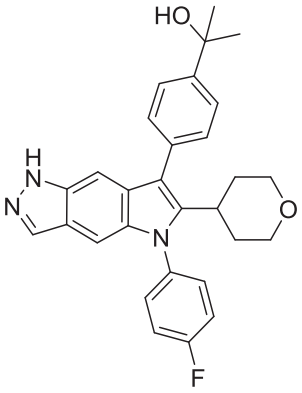
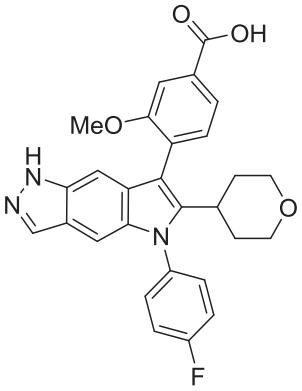
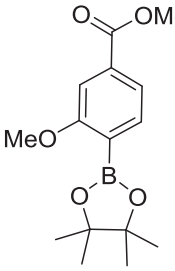
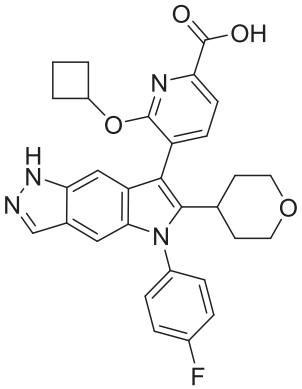
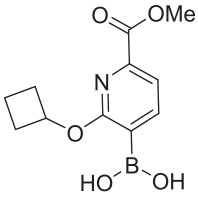
| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***19*** | *Compuesto 18[1] de* ***S4***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,62 (s, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 3H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,27 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 2H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 1,64 (m, 4H). LCMS *m/z* 436,98 $[M+H]^+$. |
| ***20*** | *Compuesto 18[1] de* ***S4***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,59 (br s, 1H), 8,01 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,26 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,08 (tbr s, 1H), 3,73 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 2,53 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,67 (m, 4H). LCMS |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | *m/z* 505,2 $[M+H]^+$. |
| ***21*** | *Compuesto 18[1] de* ***S4***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,81 - 12,42 (m, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 2H), 8,01 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,28 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,13 (td, J = 11,3, 4,8 Hz, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 4H). LCMS *m/z* 490,1 $[M+H]^+$. |
| ***22*** | *Compuesto 18[1] de* ***S4***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,54 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,97 (mz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 2H), 3,72 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 2,98 - 2,83 (m, 1H), 1,77 - 1,54 (m, 4H). LCMS *m/z* 428,2 $[M+H]^+$. |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|---|
| ***23*** | *Compuesto 18[2] de* ***S4***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,99 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 4H), 7,21 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 4H). LCMS *m/z* 456,2 [M+H]$^+$. |
| ***24*** | *Compuesto 18[3] de* ***S4***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,56 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 4H), 7,50 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,19 - 3,02 (m, 2H), 2,98 - 2,80 (m, 1H), 1,65 (m, 4H). LCMS *m/z* 496,2 [M+H]$^+$. |
| ***25*** | *Compuesto 18[3] de* ***S4***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,60 (s, 1H), 8,26 - 8,16 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,29 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 2H), 3,03 (p, J = 8,6, 8,0 Hz, |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 1,77 - 1,63 (m, 4H). LCMS *m/z* 480,5 $[M+H]^+$. |
| ***26*** | *Compuesto 18[1] de* ***S4***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,14 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 3,97 - 3,76 (m, 2H), 3,29 (m, 2H, detrás del pico de solvente), 3,19 (tt, J = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 1,91 (qd, J = 12,5, 4,3 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 12,7 Hz, 2H). LCMS *m/z* 429,2 $[M+H]^+$. |
| ***27*** | *A partir del compuesto 24[4]*  | | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,56 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 3H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,18 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,09 (dd, J = 14,1, 11,4 Hz, 2H), 2,91 (h, J = 7,8 Hz, 1H), 1,72 - 1,55 (m, 4H). LCMS *m/z* 472,2 $[M+H]^+$. |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***28*** | *Compuesto 18[1] de* ***S4***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,55 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,98 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,23 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 11,3, 3,9 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 1H), 1,72 (qd, J = 12,4, 4,2 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 12,7 Hz, 2H). LCMS *m/z* 428,2 $[M+H]^+$. |
| ***29*** | *Compuesto 18[1] de* ***S4***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,22 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 2,93 (h, J = 8,2 Hz, 1H), 1,65 (m, 4H). LCMS *m/z* 464,2 $[M+H]^+$. |
| ***30*** | *Compuesto 18[1] de* ***S4*** |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 4H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,20 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,73 (d, J = 10,9 Hz, 2H), |

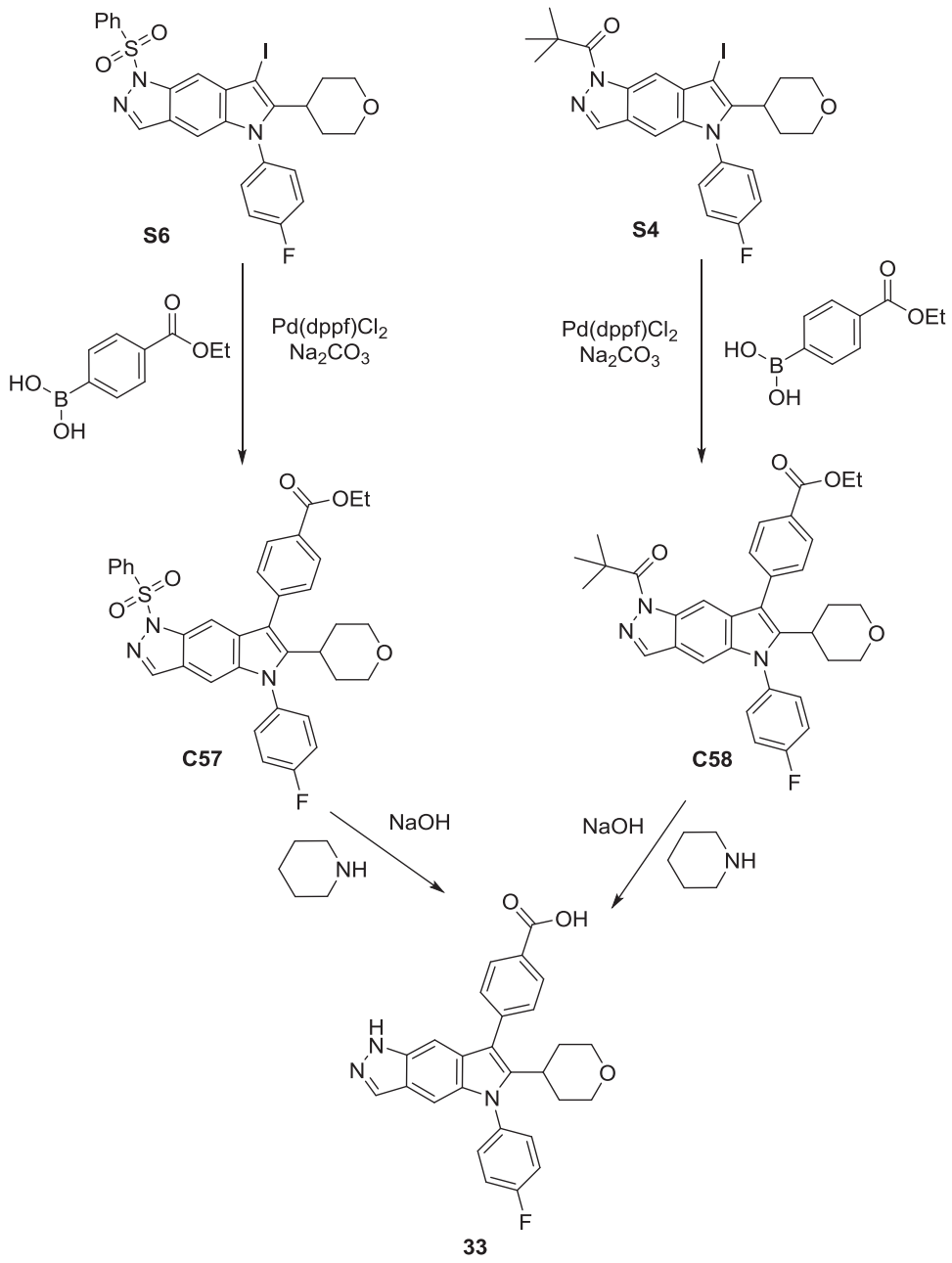
| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| |  | | 3,16 - 3,03 (m, 2H), 3,03 - 2,91 (m, 1H), 1,69 (m, 4H), 1,53 (s, 6H). LCMS *m/z* 470,2 $[M+H]^+$. |
| ***31*** | *Compuesto 18[1] de* ***S4***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,08 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 1,71 - 1,48 (m, 4H). LCMS *m/z* 486,42 $[M+H]^+$. |
| ***32*** | *A parir de* ***S4*** Véase la nota al pie[5]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,10 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 5,29 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,73 - 1,53 |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | (m, 6H). LCMS *m/z* 527,2 [M+H]$^+$. |

1. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con ácido fórmico al 0,2 %.
2. Reacciones de acoplamiento de Suzuki con $Pd(dppf)Cl_2$ y $Na_2CO_3$ en 1,4-dioxano a 90 °C. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con formiato de amonio.
3. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con TFA al 0,1 %.
4. El compuesto 27 se obtuvo como un producto adicional de la reacción en la preparación del compuesto 24. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con TFA al 0,1 %.
5. Condiciones de acoplamiento de Suzuki: $Pd(OAc)_2$, XPhos, $K_3PO_4$, 1,4-dioxano 90 °C. Hidrólisis: NaOH

**Compuesto 33**

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico* ***(33)***




*Preparación de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**33**) a partir de **S6***

*Etapa 1. Síntesis de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo (**C57**)*

Una mezcla de ácido 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol **S6** (103,8 g, 172,6 mmol), (4-etoxicarbonilfenil)borónico (67 g, 345,4 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (6,4 g, 7,8 mmol) y $Na_2CO_3$ (270 mL de 2 M, 540 mmol) en 1,4-dioxano (1 L) se purgó con nitrógeno durante 20 min, luego, se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc (500 mL). El filtrado se concentró hasta

sequedad al vacío. Se agregó EtOAc (1 L) y agua (300 mL). La capa orgánica se separó y se filtró a través de Celite®. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 M (300 mL x 2), y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (200 mL) y la solución se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. (Columna: 3 kg de gel de sílice. Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar el producto como un sólido espumoso blanco (~102 g). Se agregó TBME (550 mL), y se permitió que la suspensión se agitara a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró (lavado con 200 mL de MTBE). Se agregó $CH_2Cl_2$ (300 mL) y EtOAc (400 mL) para proporcionar una solución transparente que se trató con resina MP-TMT Pd (45 g) y se permitió que se agitara durante la noche. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (96 g, 89 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,33 - 8,22 (m, 2H), 8,15 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,05 (ddd, J = 12,2, 8,9, 3,3 Hz, 1H), 1,83 (qd, J = 12,6, 4,3 Hz, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 624,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**33**)*

Se agregó piperidina (54 mL, 546,0 mmol) y NaOH (1350 mL de 1 M, 1,350 mol) a una solución de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo **C57** (170 g, 272,6 mmol) en THF (1800 mL) y MeOH (1800 mL) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 3,5 h. Al enfriarse, se agregó HCl (700 mL de 2 M, 1,40 mol) para ajustar la mezcla a pH = 2. El volumen del solvente se redujo (en ~3 L) mediante concentración al vacío. El precipitado amarillo claro se filtró, se lavó la torta de filtración con agua (x 3), TBME (250 mL x 2) y EtOAc (250 mL x 2). La torta de filtración seca se secó al vacío. Luego, el sólido se disolvió en EtOAc (1,2 L) y la solución se calentó a reflujo durante 10 min. Se retiró ~600 mL de solvente mediante concentración al vacío. Se agregaron 600 mL adicionales de EtOAc y se repitió el proceso de reflujo durante 10 min seguido por la remoción de 1 L de solvente. Finalmente, se agregó EtOAc (1 L) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Luego de enfriarse durante la noche, el sólido resultante se filtró, se lavó con EtOAc (1 x). Luego, el sólido se secó al vacío a 60 °C durante 4 h y se obtuvo el producto como un sólido blanco (97,4 g, 78 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,01 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,17 - 8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,73 (dt, J = 11,2, 3,1 Hz, 2H), 3,20 - 2,92 (m, 3H), 1,66 (h, J = 4,2 Hz, 4H). LCMS *m/z* 456,0 $[M+H]^+$.

*Preparación de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**33**) a partir de **S4***

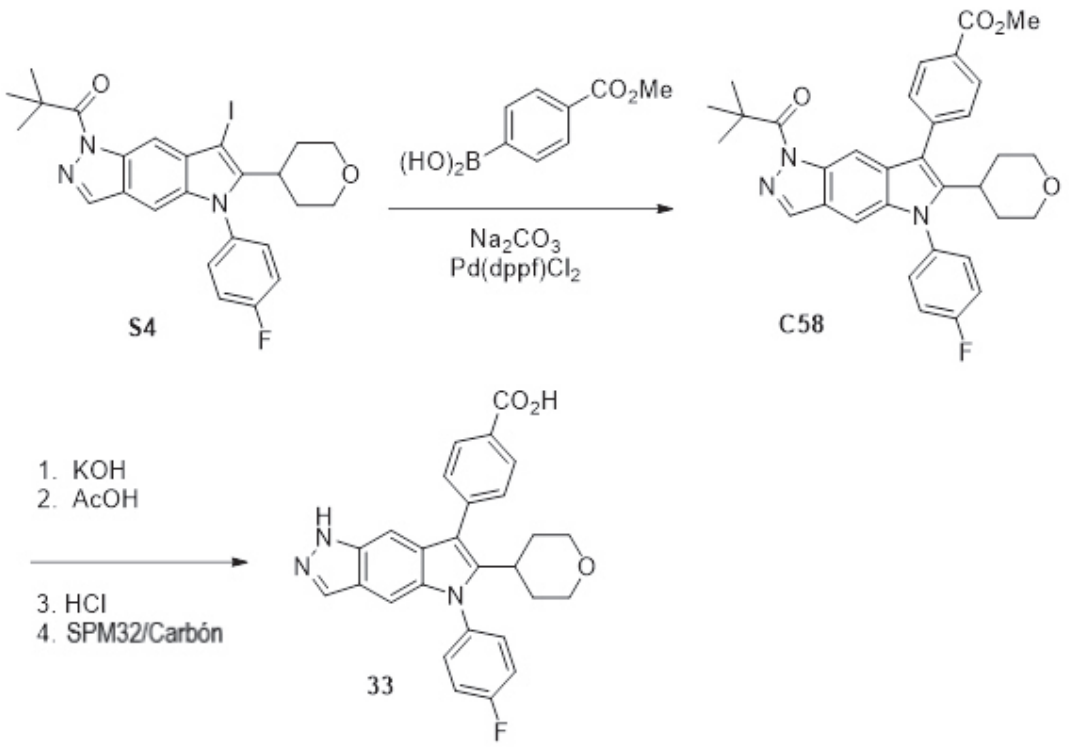
*Etapa 1. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo (**C58**)*

Una mezcla de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S4** (1,0 g, 1,83 mmol), ácido (4-etoxicarbonilfenil)borónico (556,9 mg, 2,87 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (76,3 mg, 0,09 mmol) se colocó en atmósfera de nitrógeno. Se agregó 1,4-dioxano (8,8 mL) y carbonato de sodio (3,2 mL de 2 M, 6,4 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 30 min. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-5 % en $CH_2Cl_2$) proporcionó un sólido tostado claro. Se agregó una cantidad mínima de $Et_2O$ y heptano al sólido, y el precipitado sólido blanco se filtró. El sólido se disolvió en diclorometano (aprox. 25 mL). Se agregó resina MP-TMT (1,1 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La resina se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (681,7 mg, 62 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,45 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,48 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 11,3, 4,2 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,64 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 568,5 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**33**)*

Se agregó NaOH (6 mL de 1 M, 6,0 mmol) y piperidina (260 µL, 2,629 mmol) a una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo **C58** (682 mg, 1,20 mmol) en THF (14 mL) y MeOH (7 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. El solvente se concentró y el residuo se redisolvió en una cantidad mínima de agua. Se agregó HCl (6 mL de 1 M, 6,0 mmol) y se formó un precipitado. El sólido se filtró y se lavó con exceso de agua para proporcionar el producto como un sólido blancuzco. (455,7 mg, 83 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,02 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,73 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 4H). LCMS *m/z* 456,4 $[M+H]^+$.

*Preparación alternativa de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**33**) a partir de **S4***




*Etapa 1. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo (**C58**)*

En el reactor A con nitrógeno se agregó **S4** (5,42 kg), ácido 4-metoxicarbonil-benceno-borónico (1,786 kg), $Na_2CO_3$ (2,986 kg), 1,4-Dioxano (36 L), y agua potable (12,5 L). El agitador se inició y el reactor A se desgasificó con un ciclo de vacío / nitrógeno. Se burbujeó nitrógeno a través del fondo de la mezcla de reacción con agitación a temperatura ambiente mientras se ventilaba el nitrógeno a través de la parte superior del reactor durante 1 h. Se cargó aducto de $Pd(dppf)Cl_2$-$CH_2Cl_2$ (0,186 kg) como un sólido en el reactor A. Se desgasificó 1,4-dioxano (1 L) (burbujeo de nitrógeno durante 5 min), y se usó para enjuagar los sólidos de las paredes del reactor A. El reactor A se calentó hasta 74 °C-78 °C durante 3,5 h. Luego, la reacción se mantuvo a 20 °C durante la noche, y luego, se calentó hasta 38,1 °C. Se agregó agua potable (24 L) al reactor A durante 18 min, mientras se mantenía la temperatura de 36,0 °C a 38,1 °C. La suspensión se enfrió hasta 20 °C durante 2,5 h y se filtró (tiempo de filtración 25 min). La torta se lavó con agua potable (2 L x 2) y luego se deshidrató durante la noche. El sólido húmedo de la torta de filtración y $CH_2Cl_2$ (25 L) se cargaron en el reactor A. En un recipiente se cargó NaCl (1,1 kg) y agua potable (9,9 kg). El contenido se mezcló para disolver el NaCl. La solución de salmuera se cargó en el reactor A. El agitador se inició y el contenido del reactor A se mezcló a 22 °C durante 15 min. El agitador se detuvo y las capas se separaron durante 22 min. Se retiró la capa orgánica (sin emulsión). La capa acuosa se extrajo nuevamente mediante la carga de $CH_2Cl_2$ (5 L) en el reactor A. El agitador se inició y se mezcló durante 15 min. El agitador se detuvo y las fases

se asentaron durante 15 min. Se retiró la capa de $CH_2Cl_2$ y se combinó con la capa de 1st $CH_2Cl_2$. En el reactor B se cargó carbón (1 kg) y la solución de producto **C58** en $CH_2Cl_2$. El agitador se inició y se agitó a temperatura ambiente durante 23,5 h. Se fijó un filtro con un tapón de Celite® y el contenido del reactor B se filtró a través del filtro de Celite®. La torta de Celite® se lavó con $CH_2Cl_2$ (6 L). La solución de $CH_2Cl_2$ se concentró a 2,5 volúmenes mediante destilación al vacío en dos matraces separados. Se cargó heptanos (7 L) en cada matraz con rotación, provocando la formación de una suspensión espesa. Ambos matraces se mantuvieron a temperatura ambiente durante la noche y se concentraron a 4 volúmenes. Cada matraz se enfrió hasta 0-5 °C, y se rotó durante 1 h. El contenido de cada matraz se combinó y se filtró. La torta se lavó con una solución de $CH_2Cl_2$:heptanos (1:5). Los sólidos se cargaron en bandejas y se secaron a 50 °C en un horno de vacío durante 3 días para proporcionar el producto **C58** como un sólido marrón (5,3 kg, 88 % de rendimiento, 8,0 % en peso de solvato de 1,4-dioxano).

*Etapa 2. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**33**)*

*Parte A. Hidrólisis*

En el reactor A bajo nitrógeno se agregó 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo (**C58**) (5,2 kg), etanol (26 L, 5 vol.), agua (14,3 L, 2,7 equiv.), y KOH al 45 % (6,12 kg, 49,1 mol, 5,2 equiv.). El agitador se inició y la mezcla de reacción se calentó hasta 70-75 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite®. El reactor A se enjuagó con etanol (5 L, 1 vol.) y se usó para enjuagar el Celite®. En el reactor A se agregó ácido acético (2,968 kg, 49,5 mol, 5,2 equiv.) y agua 17 L, 3,3 vol.). El ácido acético / agua se calentó hasta 46 °C y se agitó a 200 rpm. La solución de **C58** en etanol se agregó durante 22 min al ácido acético / agua para proporcionar una suspensión fina. La temperatura fue de 46,3 °C y el pH fue de 6,36. Se agregó ácido acético (1,176 kg, 19,7 mol, 2 equiv.) y el pH fue de 5,86 medido con una sonda de pH. La cubierta se ajustó con el siguiente perfil para mantenerse a 50 °C durante 9 h, se enfrió hasta 20 °C, y se mantuvo a 20 °C durante la noche. La suspensión se agitó a 20 °C durante 6 h antes de la filtración. La suspensión se filtró durante 24 h. Se cargó agua para lavar la torta (16 L, 3 vol.), que se filtró durante un día adicional para proporcionar el compuesto **33** como una sal de potasio (sólido marrón, aproximadamente 80 % de rendimiento).

*Parte B. Formación de ácido libre*

En el reactor A se agregó la sal de potasio de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico húmeda (**33**) (3,4 kg). Se agregó agua potable (44 L) en el reactor A y se inició el agitador. La mezcla se agitó lentamente en primer lugar y luego a 133 rpm para proporcionar una suspensión adecuada. Se cargó HCl 1 M (7,4 L) (exceso de

0,1 equivalentes en función de un rendimiento aislado de 80 % de la sal de potasio del compuesto **33**) en el reactor A. La agitación se mantuvo durante 3 h a 25 °C, y luego se dejó durante la noche. La mezcla se filtró en dos filtros dividiendo el lote a la mitad. Después de filtrarse durante 8 h, la torta se lavó con agua potable (2 L) para cada filtro. La filtración continuó durante la noche, y la torta se secó con filtración al vacío durante 20 h. El compuesto **33** se secó al vacío durante 2 días a 50 °C y luego durante 2 días a 30 °C para proporcionar el producto (ácido libre) como un sólido marrón (3,4 kg, 80 % de rendimiento).

*Parte C. Depuración de paladio*

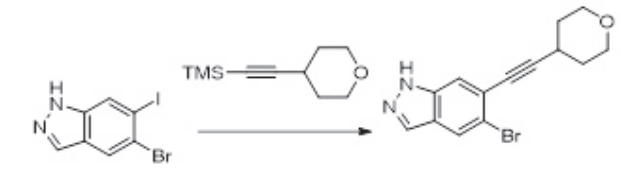
En el reactor A bajo nitrógeno se cargó el compuesto **33** (3,4 kg, 7,47 mol), MeTHF (34 L), PhosphonicsS SPM32 (0,686 kg) (PhosphonicsS SPM32 = sílice de sulfuro de 3-mercaptopropil-etilo, sílice funcionalizado con depurador de metales), y carbono (0,682 kg). La mezcla se calentó hasta 68 °C durante 17 h con agitación. La mezcla se enfrió hasta 43 °C y se filtró a través de un filtro revestido con una almohadilla de gel de sílice de 2 pulgadas. La sílice se enjuagó con MeTHF (6 L). Se realizó un 2.º tratamiento mediante la carga de SPM32 (0,68 kg), carbono (0,681 kg), y el filtrado del compuesto **33** en MeTHF en un reactor de 100 L bajo nitrógeno. Se usó MeTHF (4 L) para ayudar en la transferencia de la solución del compuesto **33** en MeTHF nuevamente hacia el reactor. Se inició la agitación y la mezcla se calentó hasta 68 °C. La mezcla se agitó durante 23 h, se enfrió hasta 50-60 °C, y se filtró tal como se describió anteriormente. Este proceso se repitió dos veces más. El filtrado se filtró a través de un filtro de 0,2 micrómetros hacia un matraz evaporador rotatorio y se concentró hasta un sólido húmedo. Se agregó EtOH (8 L) y la destilación al vacío continuó para proporcionar un sólido. El sólido se secó al vacío a 50 °C durante la noche para proporcionar el compuesto **33** (1,95 kg, solvato de etanol al 8 %).

*Parte D. Procedimiento de secado*

A un matraz que contenía el compuesto **33** (1,95 kg, 8 % en peso de solvato de etanol) se le agregó $CH_2Cl_2$ anhidro (10 L). La mezcla se destiló al vacío hasta una suspensión viscosa. Se agregó $CH_2Cl_2$ (10 L) y la mezcla se destiló al vacío nuevamente, para proporcionar un sólido húmedo. Se agregó $CH_2Cl_2$ (10 L) para proporcionar una suspensión. La suspensión se transfirió al reactor A y se usó $CH_2Cl_2$ adicional (10 L) para transferir el contenido residual del matraz al reactor A. El agitador se inició, y la suspensión se calentó hasta 37 °C, y se mantuvo durante 2 h a 35-37 °C. Luego, la suspensión se enfrió hasta 18 °C durante 30 min, y se mantuvo a 18 °C durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con $CH_2Cl_2$ (2 L x 2) a temperatura ambiente durante 2 h. El material sólido filtrado se cargó en bandejas y se secó en un horno de vacío a 70 °C durante la noche. Los sólidos se separaron en un polvo fino, y se secaron durante 4 h adicionales para proporcionar el compuesto **33** como un sólido beige (1,36 kg, 72 % de rendimiento, corregido para el solvato de EtOH, y agua al 0,4 %).

*Preparación alternativa de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**33**)*

*Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-indazol*




5-bromo-6-yodo-1H-indazol

5-bromo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etinil)-1H-indazol **(C2)**

Colocar 5-bromo-6-yodo-1H-indazol (**C1**) (45,0 g, 139,35 mmol, 1 equiv) en etanol (270 mL, 6 vol). Cargar trimetil((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)silano (27,95 g, 153,28 mmol, 1,1 equiv) y solución de hidróxido de potasio al 40 % p/v (41,05 mL, 292,63 mmol, 2,1 equiv).

Evacuar y pulverizar el reactor con nitrógeno varias veces. Agregar dicloruro de paladio-bis(trifenilfosfino) (0,978 g, 1,39 mmol, 0,01 equiv) y yoduro de cobre (1,34 g, 6,97 mmol, 0,05 equiv) a la reacción. Evacuar y pulverizar el reactor con nitrógeno varias veces. Calentar la reacción hasta 75 °C. Después de completarse la reacción, enfriar la reacción y cargar DCM (270ml, 6 vol) seguido por una solución acuosa de cloruro de amonio [9,2 % en peso] (270 mL, 6 vol). Detener la agitación y separar las fases. Lavar la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de amonio [9,2 % en peso] (270 mL, 6 vol). Cargar cloruro de hidrógeno [0,125 M] (60 mL, 0,054 equiv) en el reactor que contiene la capa orgánica para obtener un pH de 5-6 y agitar durante NLT 30 minutos. Detener la agitación y separar las capas. Lavar la capa orgánica con una solución acuosa de NaCl [8,7 % en peso] (270 ml, 6 vol). Destilar la capa orgánica, cargar DCM (270 mL, 6 vol) y continuar con la destilación, repetir dos veces. Calentar la suspensión resultante a reflujo y añadir y agregar ciclohexano [90 ml, 2 vol]. Enfriar la reacción hasta 20 °C durante 5 horas. Filtrar la suspensión y enjuagar el reactor con una mezcla 1:1 de DCM/ ciclohexano [1 vol]. Secar la torta húmeda en un horno al vacío a 45 °C con purga de nitrógeno. El producto, 5-bromo-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-indazol (**C2**), se aísla con un rendimiento de 80 %.

Los ejemplos de reactivos y solventes alternativos que pueden usarse en la Etapa 1, tal como se describió anteriormente, son los siguientes:

Solventes: solventes alcohólicos tales como 1-butanol, alcohol isopropílico (IPA), mezclas de THF / alcohol, MeTHF/alcoholes;

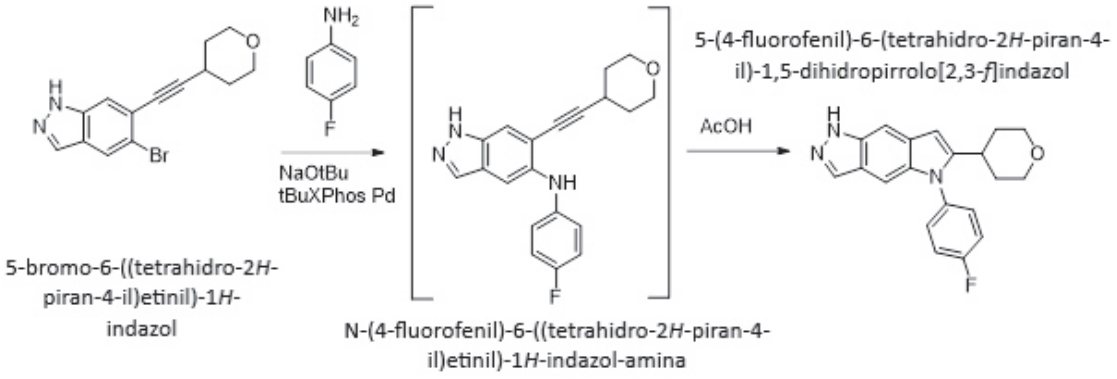
Base: NaOH, $K_2CO_3$, $Na_2CO_3$, $Cs_2CO_3$ NaOtBu, KOtBu;

Catalizadores: $Pd(PPh_3)_4$;

Reacción sin paladio mediante el uso de CuI o $CuI/PPh_3$ con KOH como base;

Reacción en DMF/ con DBU como base con catalizador de $H_2O$.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**C13**)*




Agregar *terc*-butóxido de sodio, 97 % (99,2 g, 1032,2 mmol, 2,1 equiv) en el reactor que contiene etanol (900 mL, 6 vol). Desgasificar y pulverizar la solución con nitrógeno varias veces. Agregar 5-bromo-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-indazol (**C2**) (150 g, 193,99 mmol, 1 equiv) y 4-fluoroanilina (60,08g, 52,22 mL, 540,67 mmol, 1,1 equiv). Aplicar vacío y ciclo de purga de nitrógeno 3 veces.

Agregar cloro(2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) (11,796 g, 17,203 mmol, 0,035 equiv.) y desgasificar y purgar con nitrógeno NLT 3 veces. Calentar el reactor hasta 65 °C. Luego de completarse la reacción, agregar ácido acético (140,2 g, 133,65 mL, 2334,7 mmol, 4,75 equiv) a 60 °C y continuar la agitación durante NLT 3 horas. Luego de completarse la reacción, enfriar el reactor hasta 20 °C y agregar NaOH [0,5 M] (900 mL, 6 vol) y DCM (600 ml, 4 vol) al reactor. Detener la agitación y separar las capas. Extraer nuevamente la capa acuosa con DCM. Combinar las capas orgánicas y destilar la solución orgánica hasta 3 volúmenes. Cargar DCM (900 mL, 6 vol) al reactor y continuar la destilación; repetir el proceso dos veces más. Calentar el reactor hasta 38 °C y agregar *n*-heptano (450 mL, 3 vol) durante 2 horas. Enfriar el reactor hasta 20 °C durante 3 horas. Filtrar la suspensión y enjuagar la torta húmeda con una relación 1:1 de DCM/ *n*-heptano (1 volumen). Secar la torta húmeda en horno de vacío configurado a 45 °C. El producto, 5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**C13**), se aísla con un rendimiento de 85 %.

Los ejemplos de reactivos y solventes alternativos que pueden usarse en la Etapa 2, tal como se describió anteriormente, son los siguientes:

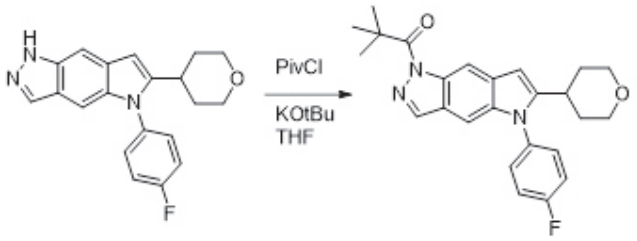
Solventes: solventes alcohólicos como 1-butanol, terc-butanol, alcohol isopropílico (IPA), tAmOH, THF, MeTHF, CPMe, Tolueno, DMF, ACN, DMA, diglyme;

Base: NaOH, $K_3PO_4$, $K_2CO_3$, NaOtBu, KOtBu; NaOEt;

Todas las generaciones de catalizadores en general deberían funcionar: PdtBuXPhos G1-4 (evaluado); $(PdOAc)_2$ Pd(cinamil)$Cl_2$ con ligandos: BrettPhos, SPHos, XPhos, XantPhos, dppf, JosiPhos; cataCXium® A (Nota: ciclación de N-(4-fluorofenil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-indazol-5-amina en 5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol;

Reactivos: Ácidos, ácidos de Lewis como sales de cobre y calentamiento.

*Etapa 3. Síntesis de 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona*




5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-*f*]indazol

1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,3-*f*]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

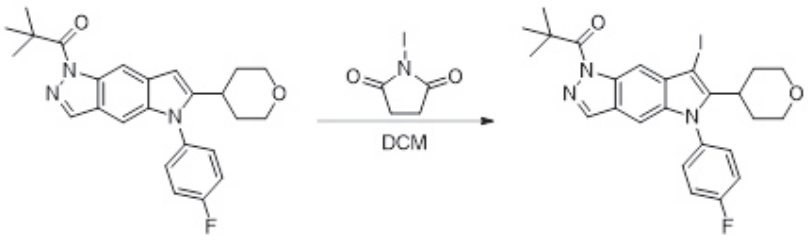
Disolver 5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol (**C13**) (367,5 g, 1,09 mol, 1 equiv) en THF (5,15 L, 14 vol). Enfriar el reactor hasta – 6 °C y agregar KO*t*Bu [2M en THF] (0,71 L, 1,3 equiv). Agitar la solución durante NLT 20 minutos. Agregar cloruro de trimetilacetilo (0,193 L, 1,43 equiv) al reactor a -6 – 0 °C y agitar el contenido durante 1 hora a 0 °C. Luego de completarse la reacción, calentar el reactor hasta 18-20 °C durante 1 hora. Agregar una solución acuosa de $NaHCO_3$ (101 g, 1,1 equiv 1,5 L, 4vol de agua) y MtBE (1,5 L, 4 vol) al reactor. Agitar el contenido durante NLT 30 minutos a 20 °C. Detener la agitación y separar las capas. Preparar una solución acuosa de NaCl mediante la mezcla de NaCl (301 g, 4,7 equiv) en agua purificada (1,5 L, 4 vol). Agregar la solución acuosa de NaCl a la capa orgánica y agitar durante NLT 30 minutos. Detener la agitación y separar las capas. Agregar resina MP-TMT (73,5 g, 20 % en peso) al reactor, calentar el reactor hasta 50 °C y agitar durante NLT 12 horas. Filtrar el contenido del reactor sobre un lecho de celite y lavar el celite con MtBE (0,7 L, 2 vol). Destilar el filtrado orgánico hasta 2-3 volúmenes. Agregar metanol (0,91 L, 2,5 vol) al reactor y calentar el reactor hasta 60 °C. Agitar durante 1 hora y agregar metanol (0,184 L, 0,5 vol) al reactor. Enfriar el contenido hasta 40 °C. Agitar el contenido durante 1 hora a 40 °C. Agregar metanol (1,64 L, 4,5 vol) durante 4 horas. Enfriar el contenido hasta 10 °C durante al menos 4 horas y añejar el contenido durante al menos 18 horas a 10 °C. Filtrar el lote y enjuagar la torta húmeda con una mezcla de metanol (1,38 L, 3,75 vol) y THF (0,46 L, 1,25 vol). Secar la torta húmeda a 45 °C al vacío. El producto, 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**C14**), se aísla con un rendimiento de 80 %.

Los ejemplos de reactivos y solventes alternativos que pueden usarse en la Etapa 3, tal como se describió anteriormente, son los siguientes:

Solventes: MeTHF, DCM;

Base: Li/ Na/ K O*t*Bu, Na / K/ LiOtAm.

*Etapa 4. Síntesis de 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona*




1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,3-*f*]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

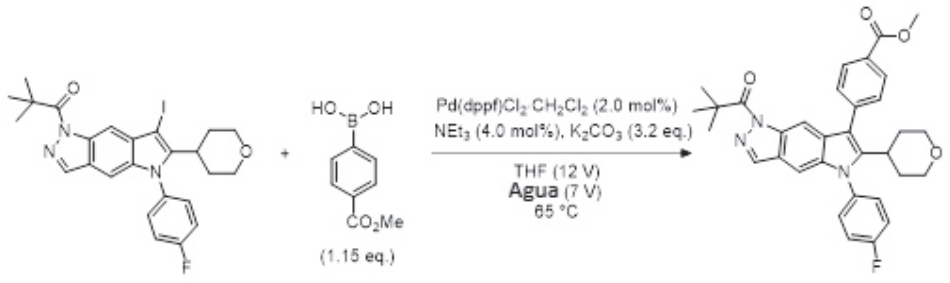
1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-*f*]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

Disolver 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**C14**) (30,76 g, 73,3 mmol, 1 equiv, reactivo limitante) en cloruro de metileno (307,6 mL, 10 vol). Enfriar el reactor hasta -5 °C y agregar *N*-yodosuccinimida (18,23 g, 76,99 mmol, 1,05 equiv.) a -5,0 - 0 °C. Agitar la reacción a -5 °C durante NLT 30 minutos. Luego de completarse la reacción, agregar una solución acuosa de tiosulfato de sodio ($Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ 9 g, 0,037 mmol, 0,5 equiv) en agua purificada (0,1 L, 2,4 vol) a la reacción a 0 °C. Agitar el contenido durante NLT 30 minutos a 0 °C seguido por mediante calentamiento hasta 20 °C. Detener la agitación y separar las capas. Agregar una solución acuosa de $NaHCO_3$ ($NaHCO_3$ 8,7 g, 0,1 mmol,1,3 equiv) disuelta en agua purificada (0,12 L, 3,7 vol) a la capa orgánica. Agitar durante NLT 30 minutos, detener la agitación y separar las capas. Agregar una solución acuosa de NaCl (NaCl 20 g, 0,34 mmol, 4,7 equiv) en agua purificada (133 mL, 4,3 vol). Agitar durante NLT 30 minutos, detener la agitación y separar las capas. Destilar la capa orgánica hasta 2-3 volúmenes. Agregar THF (0,15 L, 5 vol) al reactor y destilar hasta 2-3 volúmenes, repetir 2-3 veces. Agregar THF (hasta 2 volúmenes) al reactor hasta obtener un total de 4 volúmenes. Calentar la suspensión hasta una temperatura interna de 56 -58 °C. Agregar MeOH (0,061 L, 2 vol) a 56 °C durante 1 hora al reactor. Enfriar el contenido del reactor hasta 52 °C y agitar durante NLT 30 minutos. Agregar MeOH (0,25 L, 8 vol) durante 3 horas a 52 °C al reactor. Enfriar la suspensión hasta 20 °C a una velocidad de 5 °C/h. Agitar el contenido del reactor a 20 °C durante NLT 30 minutos. Filtrar la suspensión y enjuagar la torta húmeda con MeOH (0,03 L, 1 vol). Secar la torta húmeda al vacío a 60 °C. El producto, 1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-

il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**S4**), se aísla con un rendimiento de 90 %.

Los ejemplos de solventes alternativos que pueden usarse en la Etapa 4, tal como se describió anteriormente son THF, MeTHF, CAN, EtOAc, DMF, dicloroetano (DCM).

*Etapa 5. Síntesis de 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo*




1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il) pirrolo[2,3-*f*]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

ácido 4-(metoxicarbonil) fenil)borónico

4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-*f*]indazol-7-il) benzoato de metilo

Agregar 1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**S4**) (10,0 g, 18,3 mmol, 1,0 eq.), ácido 4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (3,80 g, 21,1 mmol, 1,15 eq.), y tetrahidrofurano (100 mL, 10 vol.) a un reactor y comenzar la agitación. Preparar una solución de carbonato de potasio en agua mediante la adición de carbonato de potasio (8,11 g, 58,7 mmol, 3,2 eq.) en agua (70 mL, 7 vol.) a 25 °C en un recipiente separado. Desoxigenar la mezcla mediante el uso de tres ciclos de vacío-nitrógeno. Agregar la solución acuosa de carbonato de potasio al reactor. Desoxigenar la mezcla bifásica resultante con tres ciclos sucesivos de vacío-nitrógeno. En un recipiente separado, agregar trietilamina (74 mg, 0,73 mmol, 0,04 eq.) a una mezcla de $Pd(dppf)Cl_2$ (0,30 g, 0,37 mmol, 0,020 eq.) y tetrahidrofurano (10 mL, 1 vol.). Desoxigenar mediante el uso de tres ciclos de vacío-nitrógeno y agitar la mezcla durante ~1–2 h. Agregar la suspensión de catalizador al reactor, enjuagar con tetrahidrofurano adicional (10 mL, 1 vol.) [Total de tetrahidrofurano (120 mL, 12 vol) en la mezcla de reacción], y realizar tres ciclos adicionales de vacío-nitrógeno. Calentar la reacción hasta 65 °C. Luego de completarse la reacción, enfriar el contenido del reactor hasta 55 °C y separar las capas. Agregar tetrahidrofurano (180 mL, 18 vol.) y Celite (100 % en peso, 10,00 g) al reactor y agitar a 55 °C durante 1 hora. Filtrar la mezcla de reacción y enjuagar la torta con tetrahidrofurano (20 mL, 2 vol.). Cargar SEM26 (2 g; 20 % en peso) al reactor y calentar la mezcla hasta 30–35 °C durante NLT 18 horas. Filtrar la mezcla de reacción. Destilar el filtrado hasta 5 volúmenes. Agregar THF (150 mL, 15 vol.) y destilar hasta ~7–8 volúmenes. Calentar el contenido del reactor hasta 60–65 °C. Enfriar el contenido del reactor hasta 50

°C. Agregar etanol (140 mL, 14 vol.) durante 2-3 horas a 50 °C y continuar con agitación durante 30 min. Enfriar la mezcla hasta 10 °C a una velocidad de 5 °C / h. Agitar la suspensión a 10 °C durante NLT 1 h y filtrar la mezcla. Enjuagar la torta húmeda con etanol (20 ml, 2 x 1 vol). Secar los sólidos al vacío a 65 °C durante NLT 12 h. El producto, 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato (**C58**), de metilo se aísla con un rendimiento de 80 %.

Los ejemplos de reactivos y solventes alternativos que pueden usarse en la Etapa 5, tal como se describió anteriormente, son los siguientes:

Solventes: Dioxano, MeTHF, IPA, tolueno, ACN, DMSO, EtOH;

Ligandos de catalizadores monodentados: $PCy_3$ $P(tBu)_3$, DavePhos, SPhos $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Xphos, CataCXium; $Pd(AmPhos)Cl_2$, RuPhos;

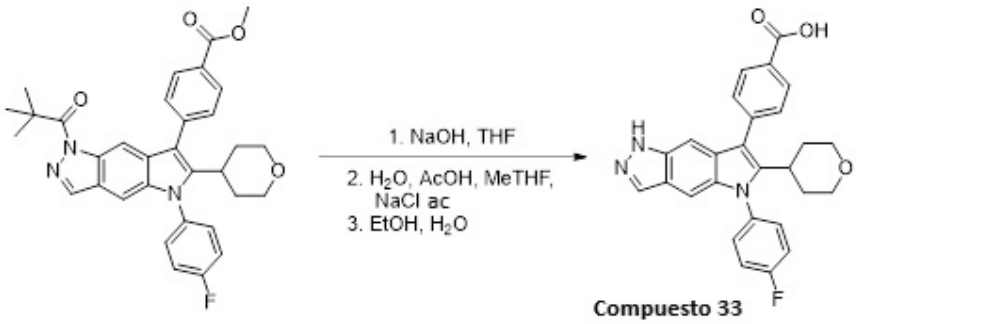
Ligandos bidentados: $Pd(dippf)Cl_2$, $Pd(dtbpf)Cl_2$, $Pd(DPEPhos)Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$, $Pd(Xantphos)Cl_2$, $Pd(dppb)Cl_2$;

Base: $K_2CO_3$, $Na_2CO_3$, $K_3PO_4$.

*Etapa 6. Procedimiento de recristalización opcional para purgar el dímero de arilo residual*

Cargar el 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo a un reactor. Agregar THF (9 vol.) y calentar el contenido del reactor hasta 60 °C. Enfriar el contenido del reactor hasta 50 °C. Agregar etanol (18 vol.) durante 2-3 horas. Agitar la suspensión fina resultante a 50 °C durante 30 min. Enfriar la suspensión hasta una temperatura interna de 10 °C a una velocidad de 5 °C / h. Agitar la suspensión a 10 °C durante NLT 1 h. Filtrar la mezcla.

Enjuagar la torta húmeda con etanol (2 x 1–2 V) l (2 x 1–2 V). Secar los sólidos al vacío a 65 °C durante NLT 12h. El producto, 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo, se aísla con un rendimiento de 85 %.




4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo

**Compuesto 33**

ácido 4-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoico

Agregar 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-

f]indazol-7-il)benzoato de metilo (**C58**) (25,1 g, 45,337 mmol, 1 equiv, reactivo limitante) y THF (326,3 mL, 13 vol) al reactor. Agregar hidróxido de sodio [2N] (5,44 g, 68,0 mL, 136,01 mmol, 3 equiv) al reactor y calentar hasta 58 °C. Después de completarse la reacción, enfriar el reactor hasta 20 °C. Agregar agua (75,3 mL, 3 vol), ácido acético (10,89 g, 10,38 mL, 181,35 mmol, 4 equiv.) y 2-MeTHF (251 mL, 10 vols) al reactor y agitar durante NLT 30 minutos. Detener la agitación y separar las capas. Agregar agua (75,3 mL, 3 vol) a la capa orgánica y extraer. Separar las capas y agregar una solución acuosa de cloruro de sodio al 6,5 % en peso (NaCl 8,2 g, 0,14 mmol, 3,1 equiv) en agua (0,120 L, 4,7 vol) a la capa orgánica. Agitar durante NLT 30 minutos, luego, detener la agitación y separar las capas. Destilar la capa orgánica hasta 2-3 volúmenes. Agregar EtOH (0,176 mL, 7 vol) al reactor y continuar la destilación. Agregar EtOH (0,150 L, 6 vol) y agua (25,1 mL, 1 vol) y destilar la suspensión hasta 2-3 volúmenes. Agregar EtOH (0,150 L, 6 vol) y agua (25,1 mL, 1 vol) al reactor y continuar la destilación hasta 3 volúmenes. Agregar EtOH (0,150 L, 6 vol) y agua (25,1 mL, 1 vol) al reactor y agitar durante NLT 30 minutos a 40 °C. Enfriar el reactor hasta 20 – 25 °C a una velocidad de 5 °C/h. Agitar el contenido del reactor durante al menos 30 minutos a 20 °C. Filtrar la suspensión y enjuagar la torta húmeda con una menos de EtOH/ $H_2O$ 1:1 (50 ml, 2 vol). Transferir la torta húmeda a un horno de vacío configurado a 66 °C y secar el material durante NLT 12 horas. El producto, ácido 4-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (Compuesto 33), se aísla con un rendimiento de 90 %.

Los ejemplos de reactivos y solventes alternativos que pueden usarse en la Etapa 5, tal como se describió anteriormente, son los siguientes:

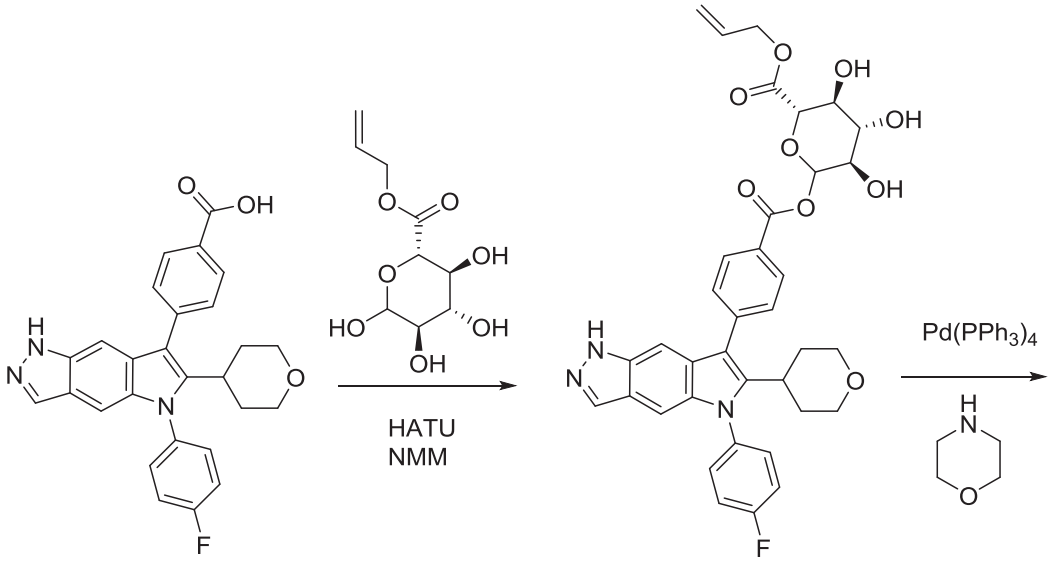
Solventes: MeTHF, EtOH, MeOH, IPA;

Base: LiOH, NaOH, KOH

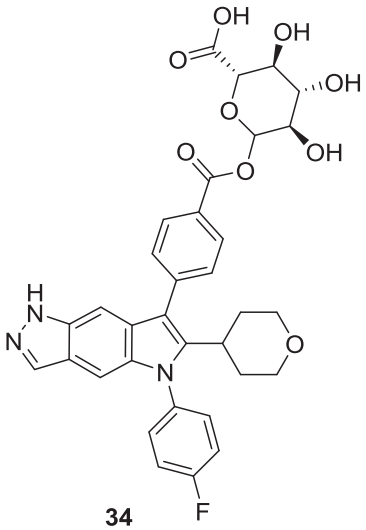
Preparación: ácido acético, HCl.

***Compuesto 34***

*Ácido (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoil]oxi-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico (**34**)*




**33** **C59**



**34**

*Etapa 1. Síntesis de (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoil]oxi-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxilato de alilo (**C59**)*

Se agregó MeCN (12 mL) y NMM (210 µL, 1,91 mmol) a una mezcla de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico **33** (449 mg, 0,96 mmol), (2S,3S,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-carboxilato de alilo (224 mg, 0,96 mmol), y HATU (370 mg, 0,97 mmol). Se permitió que la reacción se agitara durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en $CH_2Cl_2$ y se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 %. La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol al 0-10 % en $CH_2Cl_2$) proporcionó el producto que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional (228 mg, 35 %). LCMS *m/z* 672,5 $[M+H]^+$.

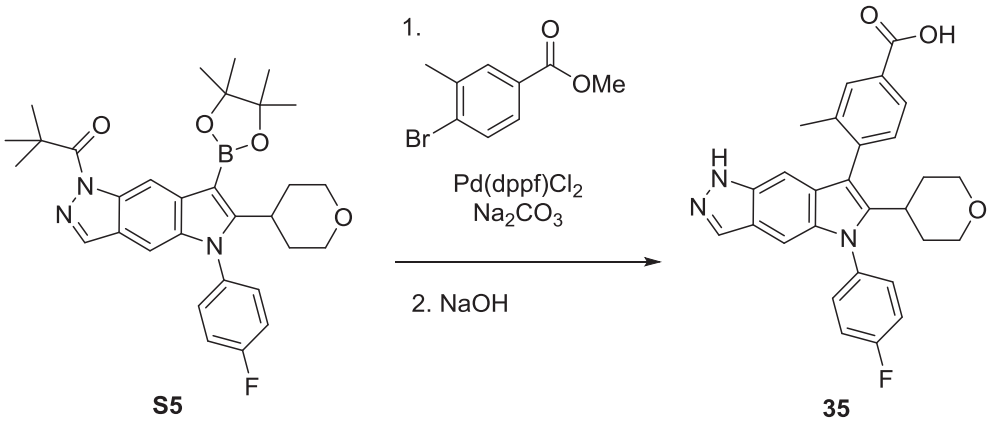
*Etapa 2. Síntesis de ácido (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-*

*pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoil]oxi-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico (**34**)*

A una solución de (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoil]oxi-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxilato de alilo (54 mg, 0,08 mmol) en $CH_2Cl_2$ (7,2 mL) se le agregó morfolino (14 µL, 0,16 mmol). La solución se purgó con nitrógeno, luego, se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (3 mg, 0,003 mmol). Se permitió que la mezcla se agitara durante 30 min. Se agregó resina MP-TMT y la mezcla se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto deseado (20,3 mg, 42 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,55 (s, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 7,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,22 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,65 - 5,57 (m, 1H), 5,50 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,31 - 5,19 (m, 1H), 3,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,40 - 3,32 (m, 4H), 3,11 - 2,89 (m, 3H), 1,65 - 1,48 (m, 4H). LCMS *m/z* 632,5 $[M+H]^+$.

***Compuesto 35***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-metil-benzoico (**35**)*



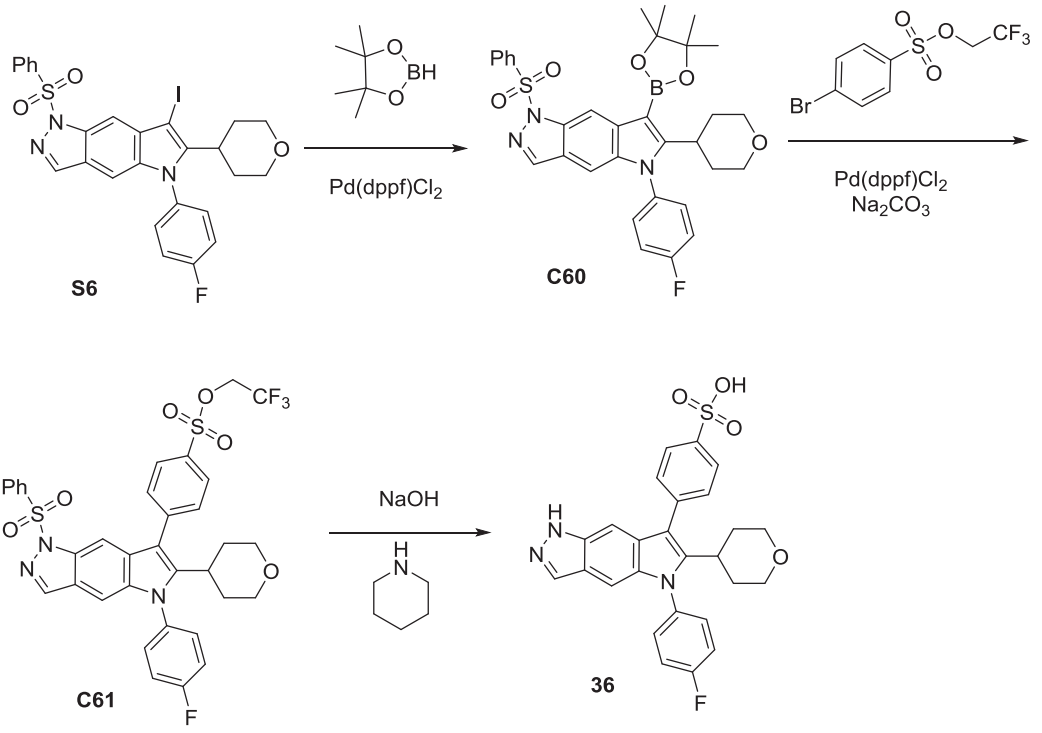

**S5** **35**

Una mezcla de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S5** (257,2 mg, 0,39 mmol), 4-bromo-3-metil-benzoato de metilo (202,3 mg, 0,88 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (37,8 mg, 0,05 mmol) se colocó en una atmósfera de nitrógeno (ciclos de evacuación/nitrógeno x 3). Se agregó 1,4-dioxano (1,9 mL) y carbonato de sodio (685 µL de 2 M, 1,4 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 45 min. Al enfriarse, la mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (5 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (4,2 mL) y se agregó MeOH (2,1 mL) e hidróxido de sodio (2,3 mL de 1 M, 2,31 mmol). Luego, la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. Se retiró el solvente al vacío y se redisolvió en una cantidad mínima de agua. Se agregó HCl (2,3 mL de 1 M, 2,3 mmol) y la mezcla se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice

(Gradiente: EtOAc al 5-20 % en $CH_2Cl_2$, que contenía AcOH al 1 %) proporcionó el producto como un sólido blanco (24,8 mg, 14 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,97 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,76 - 1,51 (m, 3H), 1,44 - 1,31 (m, 1H). LCMS *m/z* 470,44 $[M+H]^+$.

***Compuesto 36***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]bencenosulfónico*




(***36***)

*Etapa 1. Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-f]indazol (**C60**)*

Un matraz que contenía 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol **S6** (96,7 mg, 0,16 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (5,2 mg, 0,007 mmol) se purgó con nitrógeno. Se agregó m-Xileno (760 µL) y la solución se desgasificó. Se agregó $Et_3N$ (80 µL) seguido por 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (36 µL, 0,25 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-5 % en $CH_2Cl_2$) proporcionó el producto como un sólido amarillo claro, con una impureza de 8 % a partir del material de partida reducido que coeluyó con el producto. El producto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional (67,7 mg, 64 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,93 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H),

4,02 (dd, J = 11,5, 4,1 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 2,49 - 2,36 (m, 2H), 1,63 - 1,59 (m, 2H), 1,53 (s, 12H). LCMS *m/z* 602,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 2,2,2-trifluoroetil 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]bencenosulfonato (**C61**)*

Una solución de 4-bromobencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (24 mg, 0,08 mmol), 1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-f]indazol **C60** (50 mg, 0,08 mmol), carbonato de sodio (112 µL de 2 M, 0,2 mmol) y Pd(dppf)$Cl_2$ (5,9 mg, 0,007 mmol) en 1,4-dioxano (150 µL) se purgó con nitrógeno y la reacción se calentó a 90 °C durante 1,5 h. Al enfriarse, se agregó agua y $CH_2Cl_2$ y las capas se separaron mediante el uso de un separador de fases. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-20 % en diclorometano) para proporcionar el producto (17,5 mg, 26 %). LCMS *m/z* 714,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]bencenosulfónico (**36**)*

Se agregó piperidina (4,1 mg, 0,05 mmol) y NaOH (61 µL de 2 M, 0,12 mmol) a una solución de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]bencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo **C61** (17,5 mg, 0,02 mmol) en MeOH (87,5 µL) y THF (175 µL). La reacción se calentó hasta 55 °C durante 1 h, luego, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, se agregó agua (1 mL) y la mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante el uso de HCl 1 M. Luego, la mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido fórmico 0,1 %) para proporcionar el producto (9,4 mg, 73 %). $^1$H NMR (300 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,50 (s, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 1,88 - 1,65 (m, 4H). LCMS *m/z* 492,4 $[M+H]^+$.

***Compuestos 37-44***

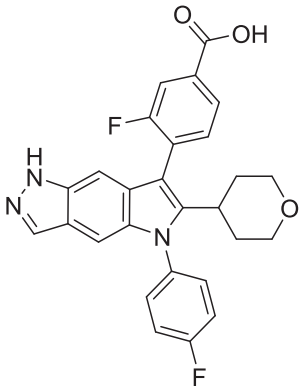
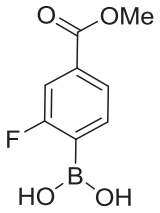
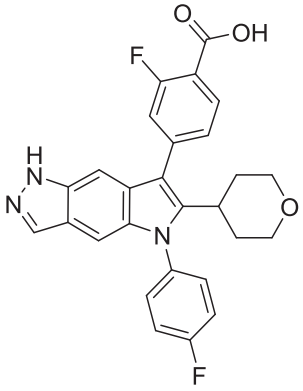
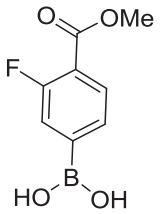
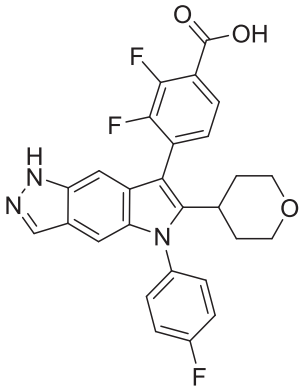
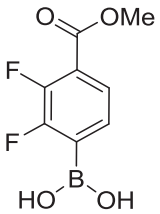
Los compuestos **37-44** se prepararon a partir de **S6** en dos etapas de acuerdo con el método descrito para el compuesto **33** a partir de **S6** (tal como lo indica el Método B). En algunos ejemplos, se usan condiciones alternativas de acoplamiento de Suzuki, tal como lo indica el método A. La purificación del producto final se realizó mediante el uso de HPLC o cromatografía de fase inversa a presión normal.

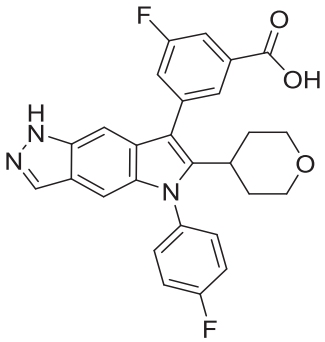
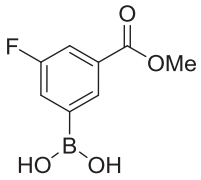
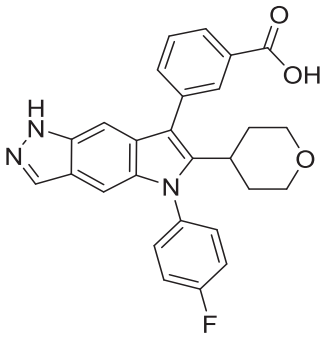
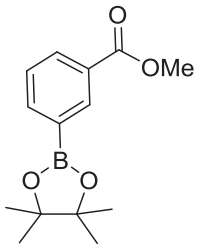
**Condiciones de acoplamiento para la etapa de acoplamiento de Suzuki en los compuestos 37-44:**

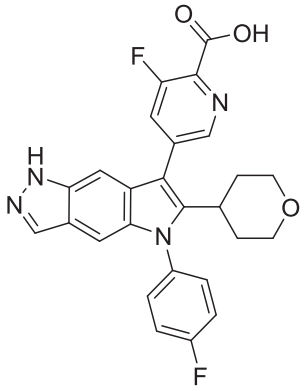
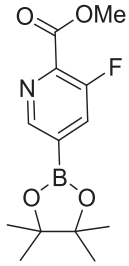
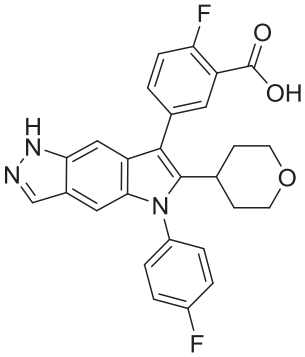
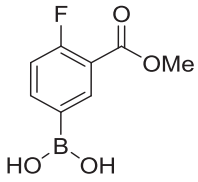
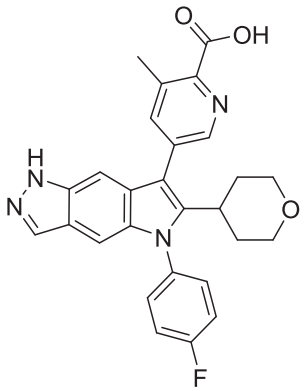
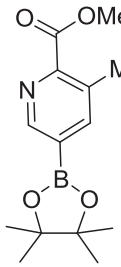
**Método A:** Etapa 1. Ácido o éster borónico, XPhos Pd G3, $K_3PO_4$, 1,4-dioxano-agua, 85 °C, 1 h. Etapa 2. NaOH, THF-MeOH.

**Método B:** Etapa 1. Ácido o éster borónico, Pd(dppf)$Cl_2$, 2M $Na_2CO_3$, 1,4-dioxano, 90 °C, 1 h. Etapa 2. NaOH, THF-MeOH

*Tabla 5. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 37-44*

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***37*** | *Método A a partir de* ***S6***  |  | NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,00 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (s, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 2H), 3,21 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 1,86 - 1,62 (m, 4H). LCMS *m/z* 474,7 $[M+H]^+$. |
| ***38*** | *Método B a partir de* ***S6***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,10 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,6, 4,8 Hz, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 3,83 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 1,83 (qd, J = 13,1, 3,9 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 12,6 Hz, 2H). LCMS *m/z* 474,4 $[M+H]^+$. |
| ***39*** | *Método B a partir de* ***S6***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,00 (s, 1H), 7,88 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,82 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 1,85 - 1,64 (m, 4H). LCMS *m/z* 492,4 $[M+H]^+$. |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***40*** | *Método B[1] a partir de* ***S6***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,86 (dd, J = 10,7, 2,8 Hz, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,72 (d, J = 12,6 Hz, 2H). LCMS *m/z* 474,4 $[M+H]^+$. |
| ***41*** | *Método A[2]* a partir de ***S6***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,9, 5,1 Hz, 3H), 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,80 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,70 (d, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 456,4 $[M+H]^+$. |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido o éster borónico* | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***42*** | *Método B a partir de* ***S6***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,64 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 4,8 Hz, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,25 (td, J = 11,2, 3,3 Hz, 2H), 3,09 (tt, J = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 4H). LCMS *m/z* 475,7 $[M+H]^+$. |
| ***43*** | *Método B a partir de* ***S6***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,01 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 4,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,81 (dd, J = 12,5, 3,3 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 1,86 - 1,67 (m, 4H). LCMS *m/z* 474,4 $[M+H]^+$. |
| ***44*** | *Método B a partir de* ***S6***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 4,8 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,06 (dt, J = 11,1, 5,8 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,85 - 1,68 (m, 4H). LCMS *m/z* 471,4 $[M+H]^+$. |

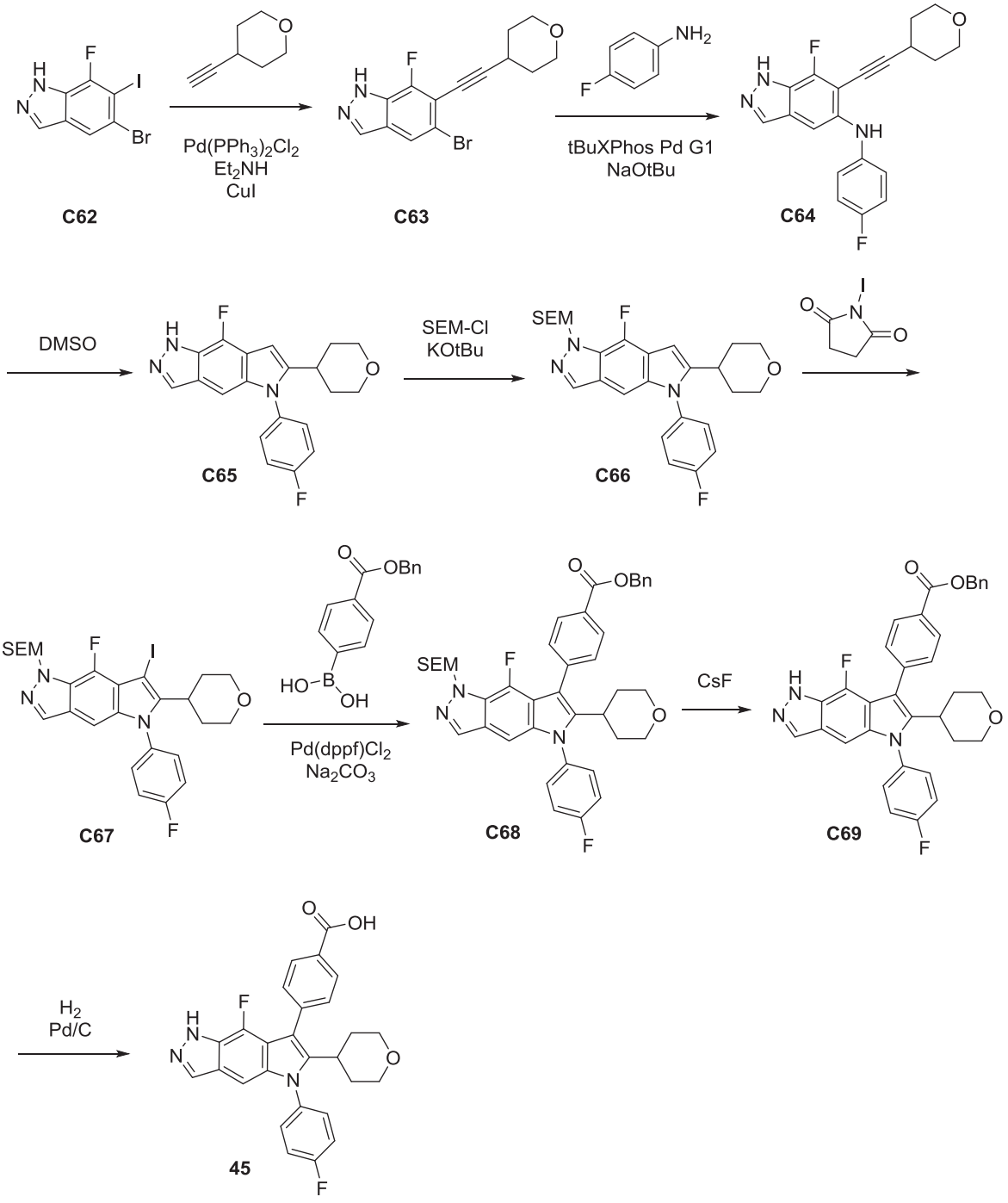
1. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con ácido

fórmico al 0,2 %.

2. Purificación mediante cromatografía de fase inversa en una columna C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ Gradiente: MeCN al 10-100 % en H2O.

***Compuesto 45***

*Ácido 4-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**45**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-7-fluoro-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol (**C63**)*

Se agregó DMF (12 mL) a un vial que contenía 5-bromo-7-fluoro-6-yodo-1H-indazol **C62** (2,0 g, 5,87 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min adicionales. Se agregaron sucesivamente 4-etiniltetrahidropirano (845 mg, 7,67 mmol), $Et_2NH$ (2 mL, 19,3 mmol) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (210 mg, 0,30 mmol) y CuI (83 mg, 0,44 mmol), y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante la noche. Luego, la mezcla se concentró hasta sequedad, y luego se agregó agua y $CH_2Cl_2$. La fase orgánica se separó mediante el uso de un separador de fases, y luego, se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptanos) proporcionó el producto 5-bromo-7-fluoro-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol (1,32 g, 70 %). LCMS *m/z* 323,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 7-fluoro-N-(4-fluorofenil)-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol-5-amina (**C64**)*

Se agregó NaOtBu (2,54 g, 26,4 mmol) a una solución de 5-bromo-7-fluoro-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol C63 (4,78 g, 14,8 mmol) y 4-fluoroanilina (2,1 mL, 22,2 mmol) en tBuOH (80 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se agregó tBuXPhos Pd G1 (365 mg, 0,53 mmol) y la reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min adicionales, luego, se calentó hasta 70 °C durante 1 h. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$ y las fases se separaron en un separador de fases. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo en $CH_2Cl_2$) proporcionó el producto (4,48 g, 86 %). $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,55 (s, 1H), 8,11 - 7,84 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 7,01 - 6,88 (m, 2H), 3,70 (dt, J = 10,2, 4,5 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 2,91 (dt, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 1,75 (dd, J = 10,9, 5,6 Hz, 2H), 1,50 (qd, J = 12,8, 10,8, 6,0 Hz, 2H).

*Etapa 3. Síntesis de 8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C65**)*

Una solución de 7-fluoro-N-(4-fluorofenil)-6-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)-1H-indazol-5-amina **C64** (4200 mg, 11,9 mmol) en DMSO (17 mL) Se calentó a 150 °C en un microondas durante 2 h. Se agregó agua y EtOAc/$Et_2O$ (1:1). La capa acuosa se lavó con EtOAc y las capas orgánicas se secaron con $Na_2SO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo en $CH_2Cl_2$) proporcionó el producto.

(3750 mg, 89 %). $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,10 (s, 1H), 8,12 - 8,00 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 5,2 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,85 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,24 (q, J = 10,8, 8,9 Hz, 2H), 2,91 - 2,76 (m, 1H), 1,70 (dd, J = 8,1, 3,2 Hz, 4H).

*Etapa 4. 2-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]sulfoniletil-trimetil-silano (**C66**)*

Se agregó KOtBu (362 mg, 3,23 mmol) a una solución de 8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-

tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C65** (922 mg, 2,51 mmol) en THF (10,8 mL) y la reacción se agitó durante 10 min. La reacción se enfrió luego en un baño de hielo y se agregó cloruro de 2-trimetilsililetanosulfonilo (473 µL, 2,50 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$, y las capas se separaron mediante el uso de un separador de fases. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0 - 100 % en diclorometano) para proporcionar el producto como una mezcla de regioisómeros, que se usó en la etapa posterior sin separación. (700 mg, 44 %). LCMS *m/z* 518,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. 2-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]sulfoniletil-trimetil-silano (**C67**)*

Se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (292 mg, 1,30 mmol) en partes a una solución de 2-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]sulfoniletil-trimetil-silano **C66** (700 mg, 1,35 mmol) en $CH_2Cl_2$ (17,6 mL) a 0 °C. Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con $Na_2SO_3$ 1 M. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$, y las fases se separaron en un separador de fases. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/diclorometano) proporcionó el producto 2 (352 mg, 34 %). LCMS *m/z* 644,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 6. 4-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1-(2-trimetilsililetilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato (**C68**)*

Una mezcla de 2-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]sulfoniletil-trimetil-silano **C67** (72 mg, 0,08 mmol), ácido (4-benciloxicarbonilfenil)borónico (41,9 mg, 0,16 mmol), carbonato de sodio (122 µL de 2 M, 0,24 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (6,2 mg, 0,008 mmol) en 1,4-dioxano (328 µL) se agitó a 90 °C durante 1,5 h. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$, y las capas se separaron en un separador de fases. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional (73 mg, 69 %). LCMS *m/z* 728,5 $[M+H]^+$.

*Etapa 7. Síntesis de ácido 4-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**C69**)*

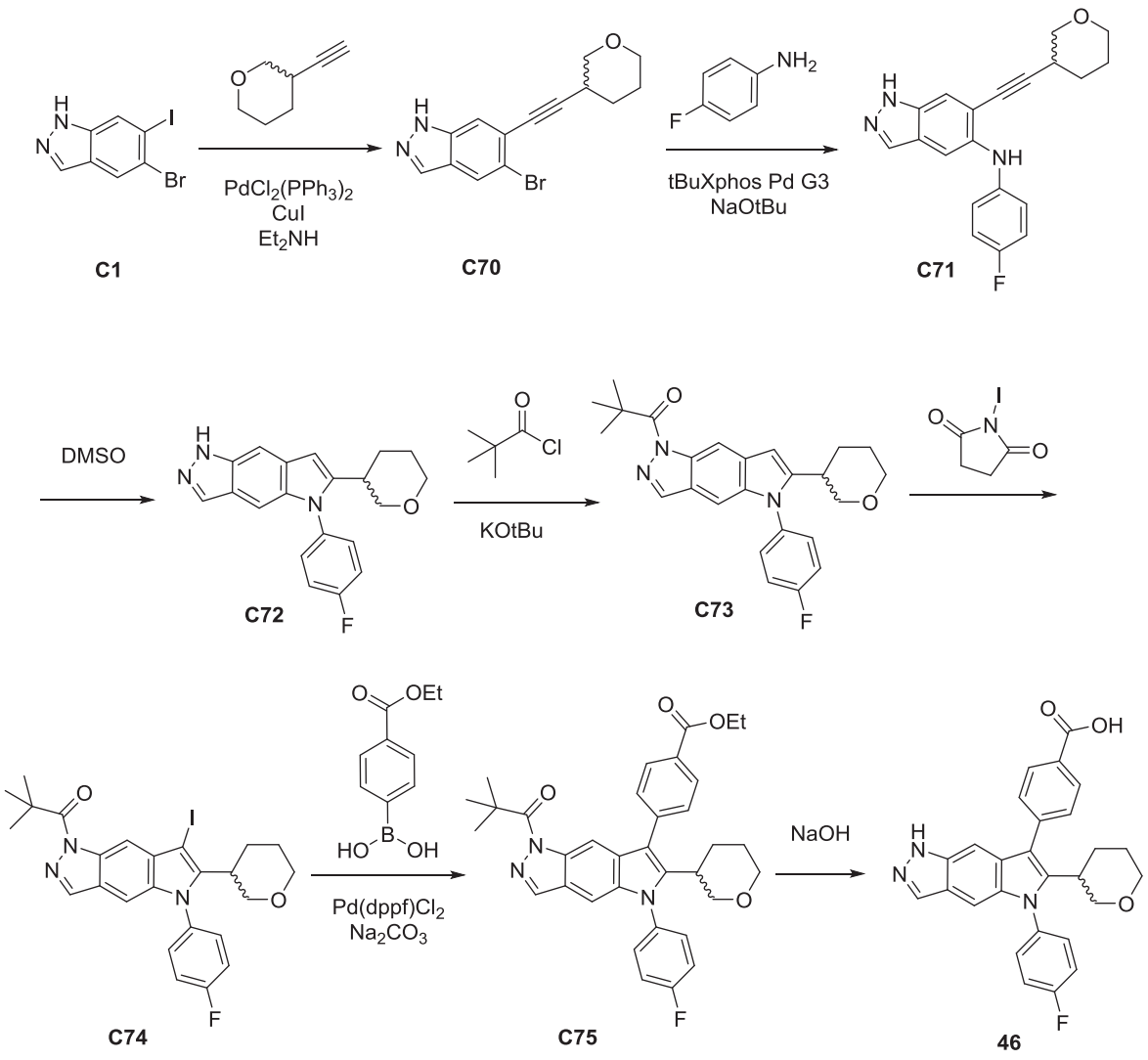
Una solución de 4-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1-(2-trimetilsililetilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de bencilo **C68** (73 mg, 0,10 mmol) y CsF (152 mg, 1,0 mmol) se agitó en MeCN (5,0 mL) a 80 °C. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0 - 100 % en diclorometano) para proporcionar el producto. (22,8 mg, 31 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 4H), 7,45 - 7,32 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,19 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,84 - 1,63 (m, 6H). LCMS *m/z* 564,5 $[M+H]^+$.

*Etapa 8. Ácido 4-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**45**)*

Una solución de 4-[8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de bencilo **C69** (22 mg, 0,04 mmol) en EtOH (330 µL) y THF (330 µL) se agregó a un matraz que contenía Pd en un catalizador de carbono (4,1 mg, 0,04 mmol) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se sometió a condiciones de hidrogenación en una atmósfera de presión de globo de $H_2$ (3,0 mg, 1,5 mmol) durante 90 min. La reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gradiente: MeCN al 0 - 100 % en agua que contenía formiato de amonio 10 mM) para proporcionar el producto (8,2 mg, 40 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,18 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 2H). LCMS *m/z* 474,4 $[M+H]^+$.

### *Compuesto 46*

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**46**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-6-(2-tetrahidropiran-3-iletinil)-1H-indazol (**C70**)*

A una solución de 5-bromo-6-yodo-1H-indazol **C1** (2,5 g, 7,74 mmol) en DMF (15,6 mL) en una atmósfera de nitrógeno, se le agregó 3-etiniltetrahidropirano (852 mg, 7,74 mmol), $Et_2NH$ (2,4 mL, 23,2 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (275 mg, 0,4 mmol) y CuI (110 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 1 h. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$, y la fase orgánica se separó en un separador de fases. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo en heptanos) para proporcionar el producto (1,32 g, 56 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,90 (ddd, J = 10,9, 4,1, 1,3 Hz, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,78 - 1,47 (m, 3H). LCMS *m/z* 305,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de N-(4-fluorofenil)-6-(2-tetrahidropiran-3-iletinil)-1H-indazol-5-amina (**C71**)*

Una solución de 5-bromo-6-(2-tetrahidropiran-3-iletinil)-1H-indazol **C70** (1,27 g, 4,16 mmol), 4-fluoroanilina (562 µL, 5,9 mmol) y NaOtBu (709 mg, 7,4 mmol) en tBuOH (20,6 mL) a 40 °C se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se agregó tBuXPhos Pd G3 y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min adicionales. la reacción se calentó hasta 70 °C durante 1 h. Se agregó una cantidad adicional de 4-fluoroanilina (562 µL, 5,93 mmol), NaOtBu (709 mg, 7,38 mmol) y tBuXPhos Pd G4 (3,3 mg, 0,004 mmol), y la reacción se agitó durante 2 h adicionales. Se agregó una parte adicional de reactivos, 4-fluoroanilina (562 µL, 5,93 mmol), NaOtBu (709 mg, 7,38 mmol) y tBuXPhos Pd G4 (3,3 mg, 0,004 mmol). Luego, la mezcla se calentó durante la noche. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (535 mg, 36 %). LCMS *m/z* 336,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C72**)*

Una solución de N-(4-fluorofenil)-6-(2-tetrahidropiran-3-iletinil)-1H-indazol-5-amina **C71** (465 mg, 1,32 mmol) en DMSO (1,8 mL) se calentó a 150 °C durante 30 min. Se agregó agua y el producto sólido se precipitó. El sólido se filtró y se secó para proporcionar el producto (345 mg, 66 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,62 (s, 1H), 7,97 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,16 (q, J = 0,8 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 1H). LCMS *m/z* 336,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C73**)*

Una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C72** (325 mg, 0,97 mmol) en THF (7,3 mL) se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó KOtBu (267 µL, 2,15 mmol) y se permitió que la reacción se agitara durante 5 min. Luego, se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (463 µL, 3,76 mmol) y se permitió que la reacción se agitara a 0 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0 - 100 %/diclorometano) proporcionó el producto (260 mg, 57 %). LCMS *m/z* 420,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C74**)*

Se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (174 mg, 0,73 mmol) en partes durante 30 min a una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C73** (252 mg, 0,60 mmol) en $CH_2Cl_2$ (2,6 mL) a 0 °C. Después de 1 h, La mezcla se lavó con $Na_2SO_3$ 1 M. La fase orgánica se recolectó a través de un separador de fases para proporcionar el producto (300 mg, 87 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,29 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 1,93 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,50 - 1,40 (m, 2H). LCMS *m/z* 546,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 6. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo (**C75**)*

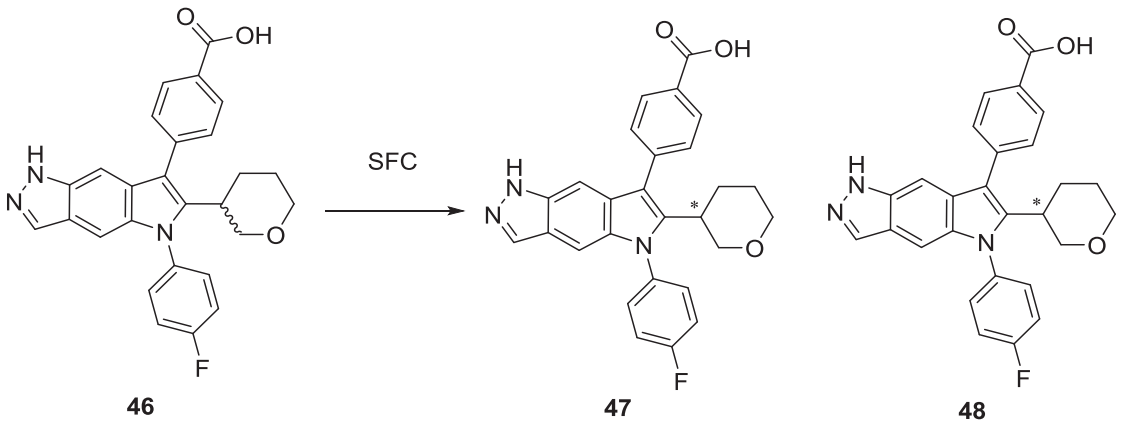
Una mezcla de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C74** (242 mg, 0,42 mmol), ácido (4-etoxicarbonilfenil)borónico (169 mg, 0,87 mmol), y Pd(dppf)$Cl_2$ (16,9 mg, 0,021 mmol) se colocó en un vial y se purgó con nitrógeno. Se agregó 1,4-dioxano (1,4 mL) y carbonato de sodio (677 µL de 2 M, 1,35 mmol), y luego, la reacción se agitó a 95 °C durante 1 h. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$. Las fases se separaron en un separador de fases. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice ($CH_2Cl_2$ al 0 -100 %/heptano) proporcionó el producto (142 mg, 53 %). LCMS *m/z* 568,5 $[M+H]^+$.

*Etapa 7. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**46**)*

Se agregó NaOH (163 µL de 1 M, 0,16 mmol) a una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo **C75** (23 mg, 0,04 mmol) en THF (476 µL) y MeOH (202 µL). La reacción se calentó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío, y luego, se redisolvió en una cantidad mínima de agua. Se agregó HCl (163 µL de 1 M, 0,16 mmol) y la mezcla se filtró para proporcionar el producto (11,6 mg, 70 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,03 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 4H), 7,52 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,87 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 3,03 - 2,87 (m, 2H), 1,88 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,48 - 1,30 (m, 2H). LCMS *m/z* 455,5 $[M+H]^+$.

***Compuestos 47 y 48***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico [ENANT-1] (**47**) y ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico [ENANT-2] (**48**)*




**46** **47** **48**

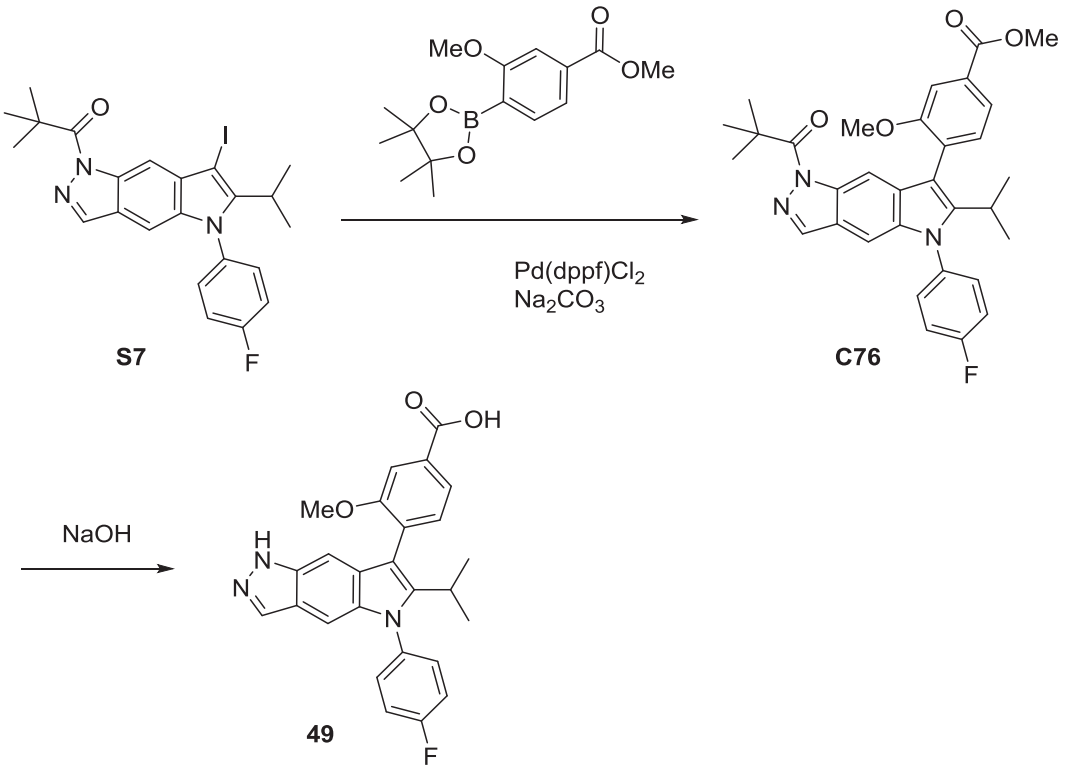
El ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico racémico **46** (54 mg, 0,11 mmol) se separó en sus enantiómeros constituyentes **47** y **48** mediante purificación de SFC quiral. Columna: Daicel Chiralpak AD-H, Fase móvil: IPA al 30 % (amoníaco 5 mM), $CO_2$ al 70 %. Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico [ENANT-1] (**47**) fue el primer enantiómero de elución. Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico [ENANT-2] (**48**) fue el segundo enantiómero de elución. Ambos compuestos se purificaron adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-100 % en agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar los productos.

Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico [ENANT-1] (**47**) (13 mg, 27 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,01 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,52 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,69 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 2,95 (q, J = 11,7 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,48 - 1,29 (m, 2H). LCMS *m/z* 456,3 $[M+H]^+$.

Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico [ENANT-2] (**48**) (13,9 mg, 26 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,59 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,73 - 3,65 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 1H), 1,48 - 1,29 (m, 2H). LCMS *m/z* 456,1 $[M+H]^+$.

***Compuesto 49***

*Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-metoxi-benzoico (**49**)*




*Etapa 1. 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-metoxi-benzoato (**C76**)*

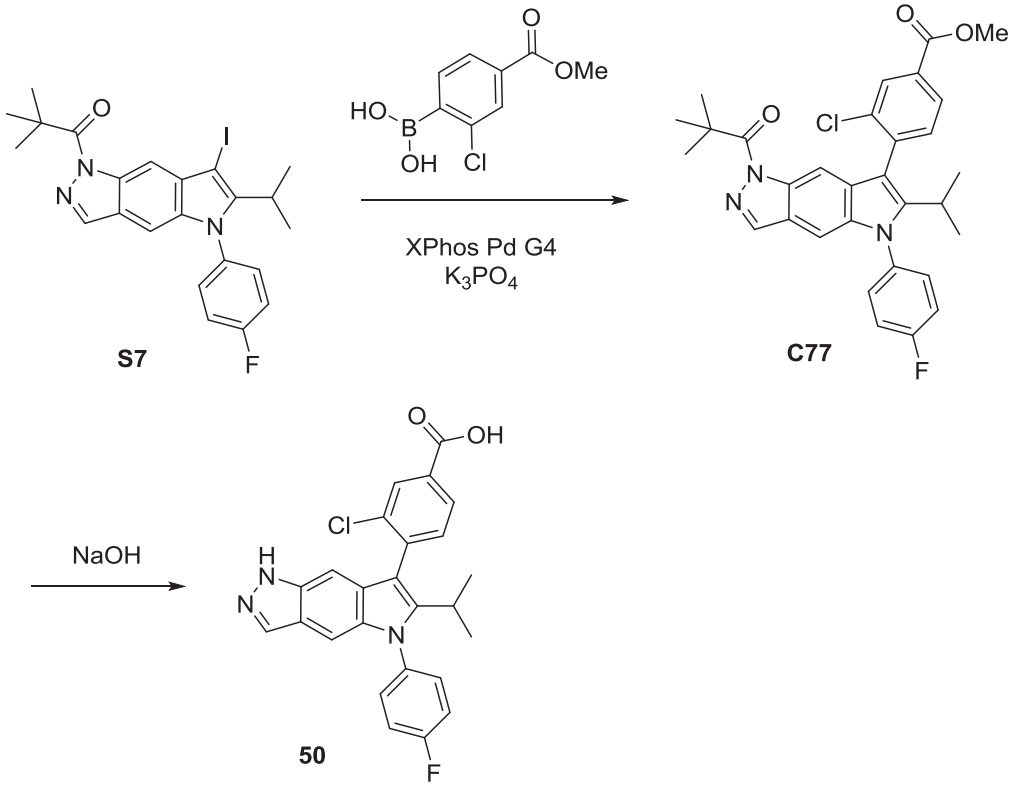
A una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S7** (4,90 g, 9,50 mmol), 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (5,11 g, 17,5 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (604mg, 0,74 mmol) en 1,4-dioxano (43 mL) se le agregó carbonato de sodio (17 mL de 2 M, 34 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y la solución se agitó a 90 °C durante 90 min. Se agregó agua (100 mL) y diclorometano (100 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: diclorometano al 0-100 % en heptano). A una solución de material puro en diclorometano (150 mL) se le agregó resina MP-TMT de depuración de paladio (3,09 g). La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó con diclorometano, y se concentró al vacío para proporcionar el producto (2,98 g, 58 %). LCMS *m/z* 542,5 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-metoxi-benzoico (**49**)*

A una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-metoxi-benzoato de metilo **C76** (1,2 g, 2,15 mmol) en THF (24 mL) y MeOH (12 mL) se le agregó NaOH (12,84 mL de 1 M, 12,84 mmol). La solución se agitó a 50 °C durante 1 h. El solvente se evaporó y el material bruto se absorbió en una cantidad mínima de agua. Se agregó HCl (12,8 mL de 1 M, 12,8 mmol), y se formó un precipitado. Se agregó una cantidad mínima de DMSO a la suspensión. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto (1,29 g, 66 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,04 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (hept, J = 7,6, 6,9 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 444,4 $[M+H]^+$.

***Compuesto 50***

*Ácido 3-cloro-4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**50**)*




*Etapa 1. Síntesis de 3-cloro-4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C77**)*

1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (50 mg, 0,10 mmol) **S7,** XPhos Pd G4 (84 mg, 0,1 mmol), ácido (2-cloro-4-metoxicarbonil-fenil)borónico (23 mg, 0,11 mmol) y $K_3PO_4$ (61 mg, 0,3 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (300 µL) y agua (30 µL). La mezcla se purgó con nitrógeno, y la solución se agitó a 85 °C durante 1 h. Se agregó agua y diclorometano y la solución se pasó a través de un separador de fases. La capa orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en

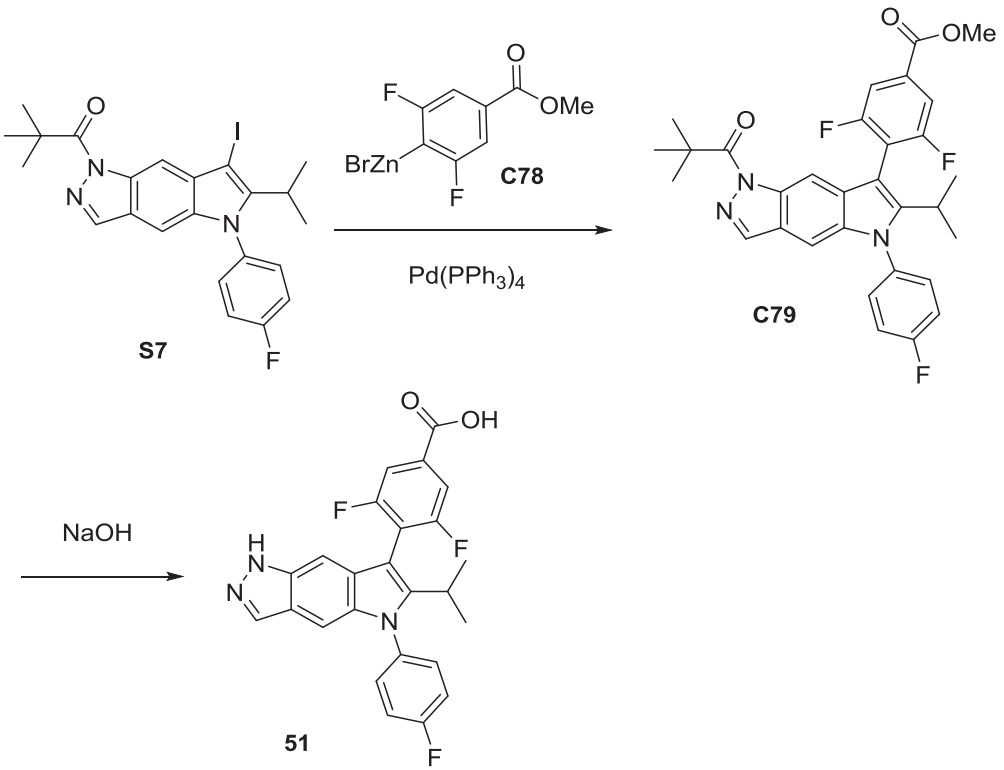
columna de gel de sílice (Eluyente: diclorometano al 0-80 % en heptano) proporcionó el producto (18 mg, 23 %). LCMS *m/z* 545,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de ácido 3-cloro-4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**50**)*

A una solución de 3-cloro-4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato **C77** (52 mg, 0,03 mmol) y piperidina (18,1 µL, 0,18 mmol) (12 mL) en THF (1,0 mL) y MeOH (521 µL), se le agregó NaOH (12,8 mL de 1 M, 12,8 mmol). La solución se agitó a 50 °C durante 1 h. El solvente se evaporó y la mezcla de reacción bruta se disolvió en una cantidad mínima de agua. Se agregó HCl (12,8 mL de 1 M, 12,8 mmol), y se formó un precipitado. Se agregó diclorometano y la capa orgánica se recolectó mediante el uso de un separador de fases. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: MeCN en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto deseado (24 mg, 62 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,39 (s, 1H), 12,54 (s, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,96 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 448,3 $[M+H]^+$.

***Compuesto 51***

*Ácido 3,5-difluoro-4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**51**)*




*Etapa 1. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3,5-difluoro-benzoato de metilo (**C79**)*

*Parte A. Preparación del reactivo de organozinc (**C78**)*: A una solución de $CoBr_2$ (15 mg, 0,07

mmol), $ZnBr_2$ (40 mg, 0,18 mmol), y Zn (189 mg, 2,90 mmol) en acetonitrilo (1000 µL) bajo nitrógeno, se le agregó bromobenceno (7 µL, 0,07 mmol) y TFA (2,5 µL, 0,03 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h, luego, se agregó 4-bromo-3,5-difluoro-benzoato de metilo (146 mg, 0,6 mmol). La solución se agitó durante 48 h adicionales. La solución se filtró y el sobrenadante se usó inmediatamente en la parte B de la reacción.

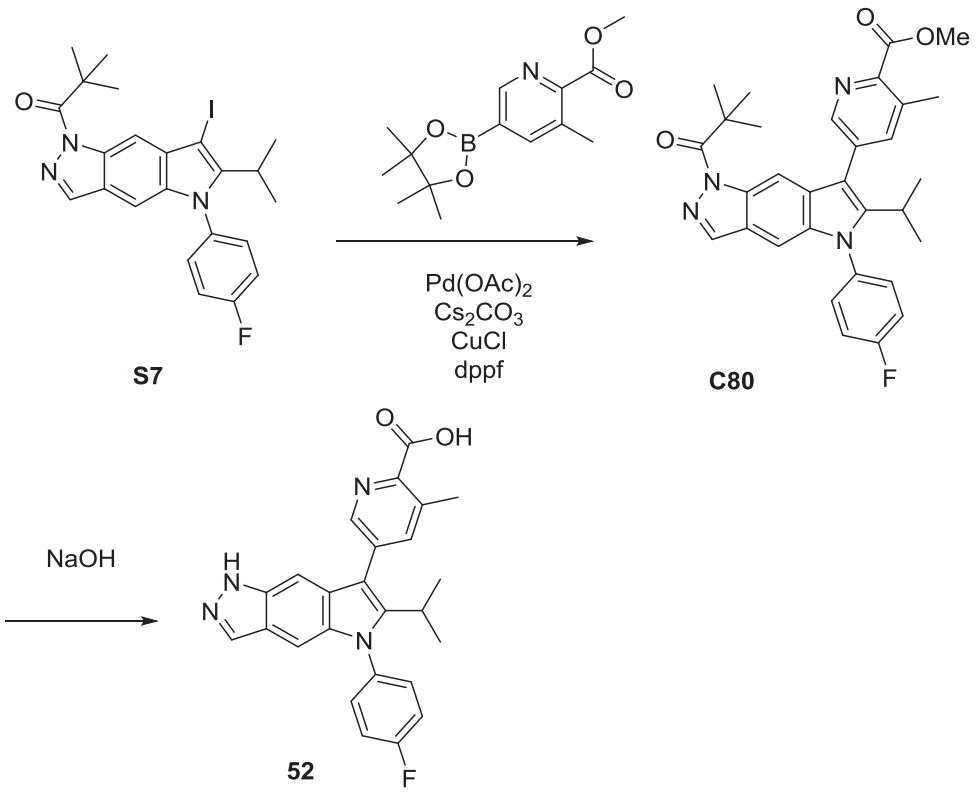
*Parte B. Acoplamiento del reactivo de organozinc y **S7**:* El sobrenadante de la parte A (**C78**) se transfirió a un matraz y se desgasificó durante 5 min. Se agregó 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (76 mg, 0,15 mmol) (**S7**) y $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0,02 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante la noche. Se retiró el solvente al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 0-10 % en heptano) proporcionó el producto (8 mg, 9 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 7,4, 5,2 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 3H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,10 - 1,00 (m, 6H). LCMS *m/z* 548,5 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Ácido 3,5-difluoro-4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**51**)*

El compuesto **51** se preparó a partir de **C79** mediante saponificación mediante el uso de NaOH, tal como se describe en la preparación del compuesto **49** etapa 2. $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,99 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,63 - 7,48 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 450,4 $[M+H]^+$.

***Compuesto 52***

*Ácido 5-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-metil-piridina-2-carboxílico (**52**)*



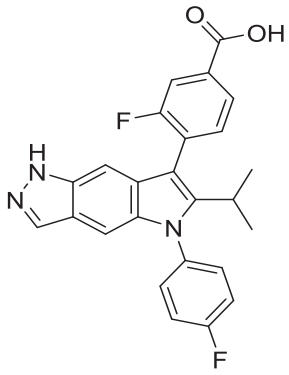
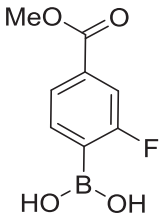
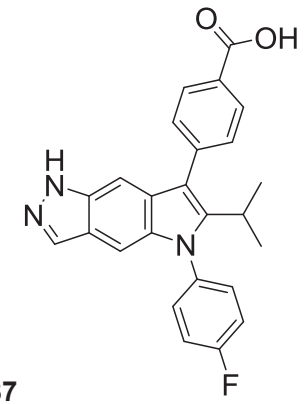
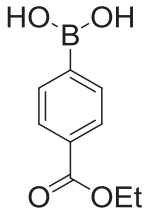
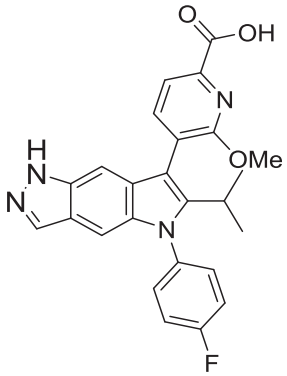
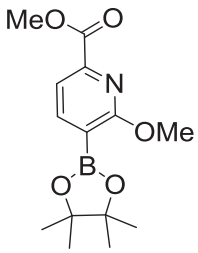

*Síntesis de ácido 5-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-metil-piridina-2-carboxílico (**52**)*

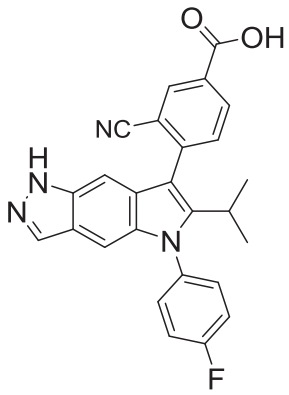
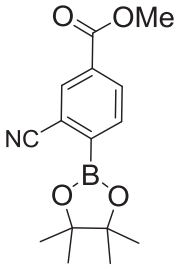
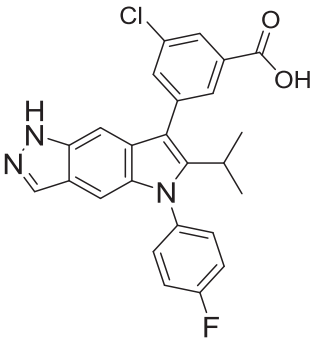
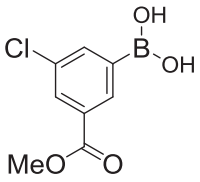
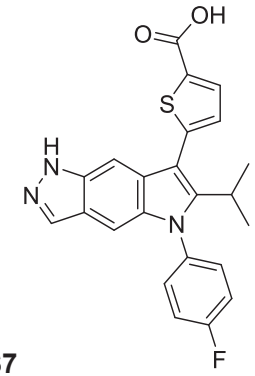
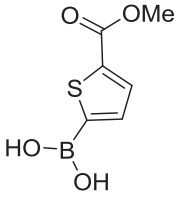
Una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (81 mg, 0,2 mmol) **(S7)**, 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo (87 mg, 0,30 mmol), $Cs_2CO_3$ (95 mg, 0,30 mmol), dppf (16 mg, 0,030 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3 mg, 0,02 mmol), y CuCl (43 mg, 0,4 mmol) en DMF (1,6 mL) se purgó con nitrógeno durante 10 min, luego, se calentó a 100 °C durante 45 min. Se agregó NaOH (965 µL de 1 M, 0,97 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. Se agregó agua (5 mL) y diclorometano (5 mL). La capa orgánica se recolectó y se filtró a través de un tapón de Celite®, y se lavó con exceso de diclorometano para proporcionar el producto (2 mg, 3 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,67 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 429,4 $[M+H]^+$.

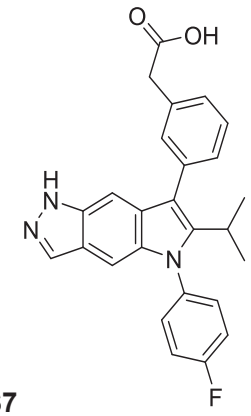
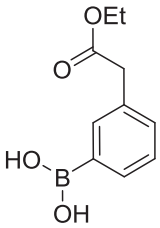
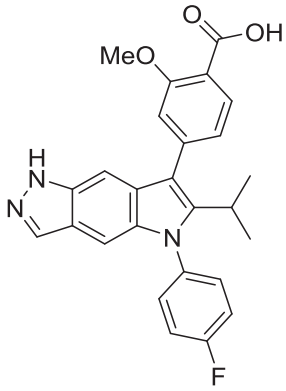
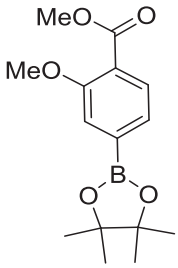
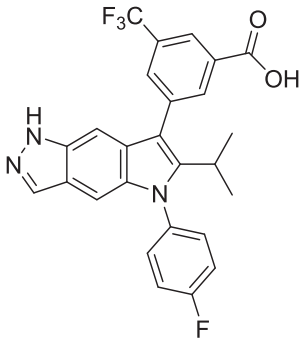
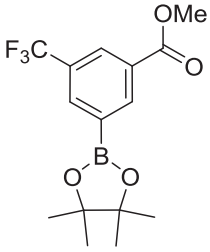
***Compuestos 53-65***

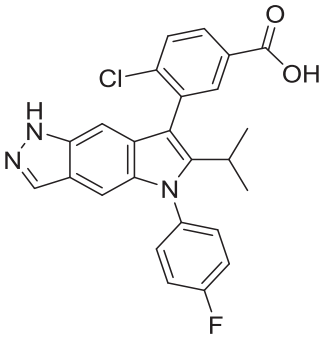
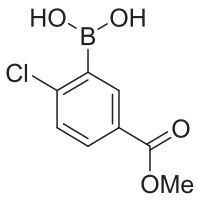
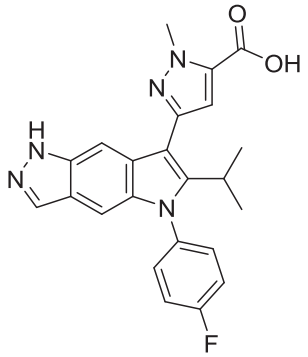
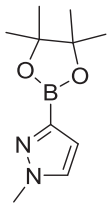
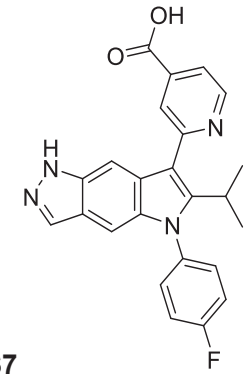
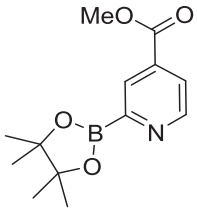
Los compuestos **53-67** (véase la Tabla 6) se prepararon en dos etapas a partir del intermedio **S7** y el éster o ácido borónico adecuado, mediante el uso de métodos de acoplamiento cruzado y saponificación, tal como se describe para los compuestos **49-51**. Las modificaciones a estos métodos se indican en la Tabla 6 y las notas al pie que la acompañan.

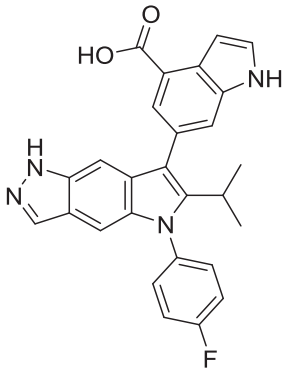
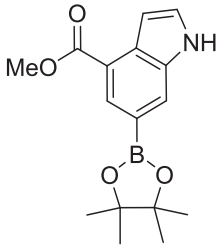
*Tabla 6. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 53-65*

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido o éster borónico* | **$^1$H NMR; LCMS *m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **53** | Compuesto 49[1] a partir de  **S7** |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,32 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 16,0, 8,4 Hz, 3H), 7,50 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (s, 2H), 3,04 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,09 (dd, J = 22,3, 7,1 Hz, 5H). LCMS *m/z* 430,7 $[M+H]^+$. |
| **54** | Compuesto 49[2] a partir de  **S7** |  | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,90 (s, 1H), 12,67 (s, 1H), 8,18 - 8,04 (m, 2H), 8,00 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 4H), 7,50 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,18 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 414,2 $[M+H]^+$. |
| **55** | Compuesto 49 a partir de  **S7** |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,01 (s, 1H), 12,55 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,93 - 3,89 (m, 3H), 2,99 (dq, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 445,4 $[M+H]^+$. |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido o éster borónico* | **$^1$H NMR; LCMS *m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **56** | Compuesto 49 a partir de  **S7** |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,59 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,52 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,04 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 439,3 $[M+H]^+$. |
| **57** | Compuesto 49[3] a partir de **S7**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 448,3 $[M+H]^+$. |
| **58** | Compuesto 49[1] a partir de  **S7** |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,08 (s, 1H), 12,67 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 3H), 7,25 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 420,3 $[M+H]^+$. |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido o éster borónico* | **$^1$H NMR; LCMS *m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **59** | Compuesto 49[1] a partir de  **S7** |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,95 (s, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 4H), 7,42 - 7,30 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,24 - 3,10 (m, 1H), 1,15 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 428,4 $[M+H]^+$. |
| **60** | Compuesto 49 a partir de  **S7** |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 444,3 $[M+H]^+$. |
| **61** | Compuesto 49[1,4] a partir de **S7**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,69 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,12 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 482,3 $[M+H]^+$. |

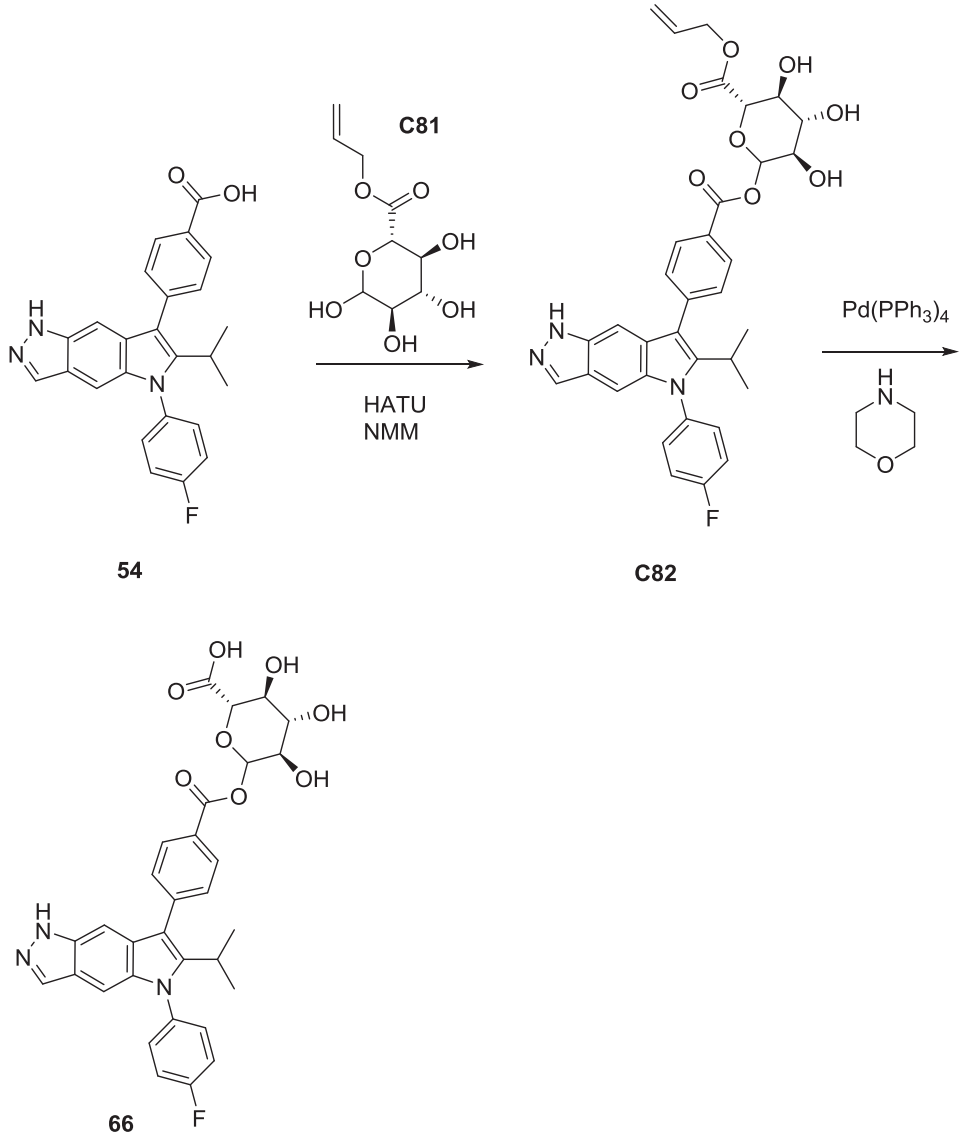
| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido o éster borónico* | **$^1$H NMR; LCMS *m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **62** | Compuesto 50 a partir de **S7**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,52 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 3H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,95 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 448,3 $[M+H]^+$. |
| **63** | Compuesto 49[5] a partir de **S7**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,48 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,20 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 418,3 $[M+H]^+$. |
| **64** | Compuesto 52[1] a partir de  **S7** |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 3H), 7,40 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 3,34 (1H oscurecido por el pico de solvente), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 415,2 $[M+H]^+$. |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido o éster borónico* | **$^1$H NMR; LCMS *m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **65** | Compuesto 49[6] a partir de  **S7** |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 4,9 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,18 (dq, J = 15,7, 8,3, 7,6 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 453,5 $[M+H]^+$. |

1. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con ácido fórmico al 0,2 %. **Compuestos 53, 58, 59, 61, 64.**
2. El compuesto **54** se precipitado tras la neutralización con HCl. El producto se filtró, se lavó con agua, se precipitó en acetato de etilo y se secó al vacío. Luego, se lavó con HCl 1 N, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se secó al vacío. Luego, el producto se agitó en NaOH (0,5 M), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó al vacío y en el horno durante la noche a 50 °C para proporcionar el producto.
3. Compuesto **57**: Purificación de la etapa 1 mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en H2O.
4. Compuesto **61**: La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Gradiente: diclorometano al 0-80 % en heptano) proporcionó el producto en la etapa 1.
5. Compuesto **63**: Purificación mediante cromatografía de fase inversa en una columna C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con ácido trifluoroacético al 0,1 %.
6. Compuesto **65**: Purificación mediante cromatografía de fase inversa en una columna C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con ácido fórmico al 0,2 %.

***Compuesto 66***

*Ácido (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoil]oxi-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico (**66**)*




*Etapa 1. (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoil]oxi-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxilato de alilo (**C82**)*

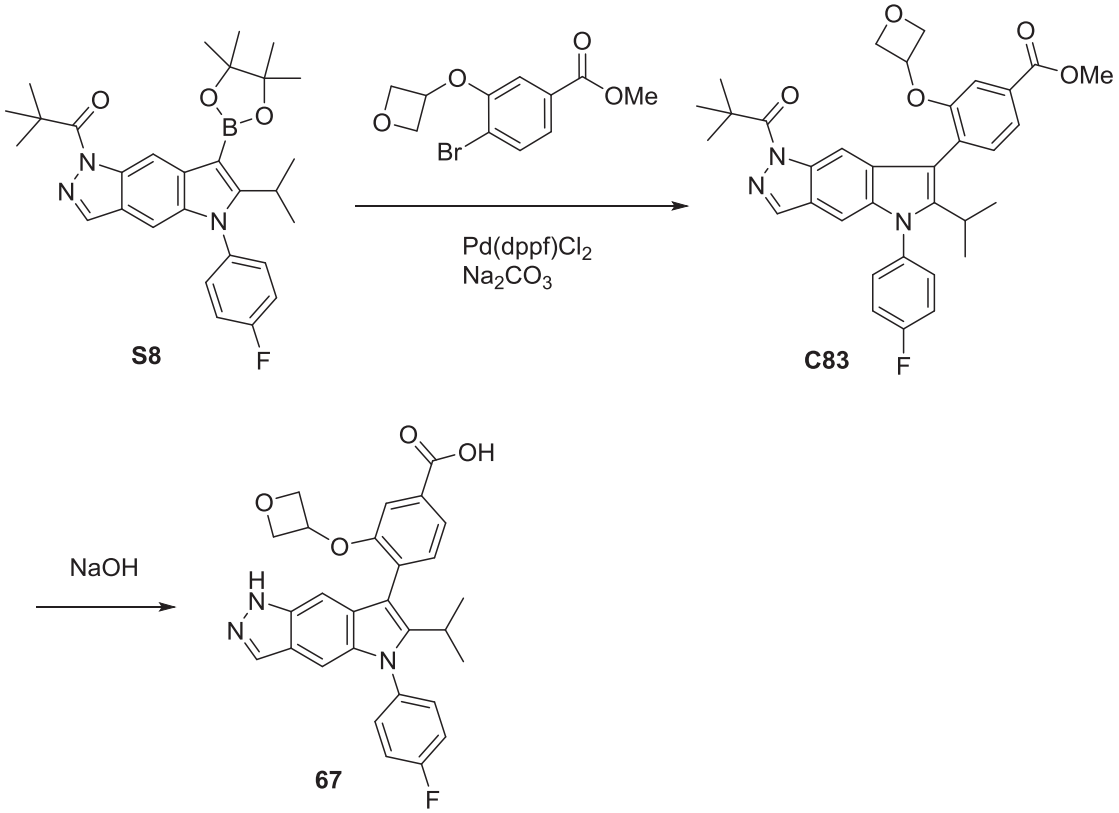
A una solución de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**54**) (368,6 mg, 0,89 mmol), (2S,3S,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-carboxilato de alilo **C81** (209 mg, 0,89 mmol), y HATU (338 mg, 0,89 mmol) en MeCN (10 mL) se le agregó NMM (196 µL, 1,78 mmol). La solución se agitó durante la noche. Luego, se agregó THF (9 mL) y las solución se agitó durante 4 h. luego, se agregó N-metil pirrolidona (3 mL). La solución se agitó durante la noche, y luego, se agregó NMM adicional (196 µL, 1,8 mmol). El solvente se retiró al vacío seguido por cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el producto (157 mg, 27 %). LCMS *m/z* 630,5 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Ácido (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoil]oxi-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico (**66**)*

A una solución de (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoil]oxi-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxilato de alilo **C82** (155 mg, 0,24 mmol) en $CH_2Cl_2$ (20 mL) se le agregó morfolino (44 µL, 0,50 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min, y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (9 mg, 0,008 mmol). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se agregó resina MP-TMT de depuración de paladio. La solución se agitó durante 4 h, se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con un modificador de ácido fórmico) para proporcionar el producto (21,3 mg, 15 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,04-12,68 (bs, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 3H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 1,13 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 590,5 $[M+H]^+$.

***Compuesto 67***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-(oxetan-3-iloxi)benzoico (**67**)*




*Etapa 1. 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo (**C83**)*

Una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S8** (320 mg, 0,64 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (49,1 mg, 0,06 mmol), carbonato de sodio (953 µL de 2 M, 1,9 mmol) y 4-bromo-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo (182 mg, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (1,9 mL) se agitó a 95 °C durante 90 min. Se agregó agua y diclorometano (1:1), y la mezcla se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (202 mg, 47 %). LCMS *m/z* 584,5 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-(oxetan-3-iloxi)benzoico (**67**)*

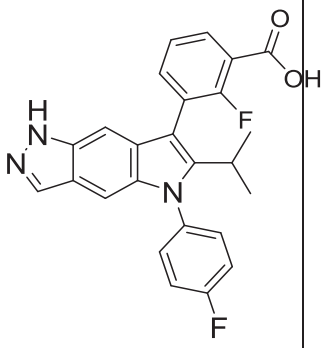
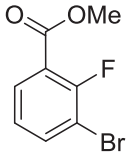
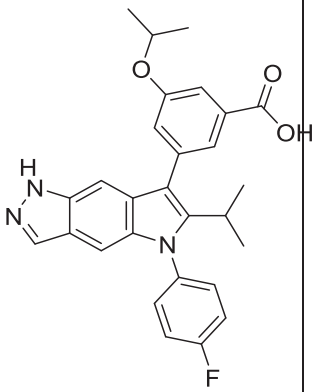
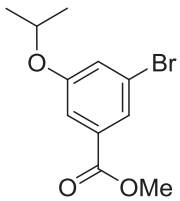
A una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-(oxetan-3-iloxi)benzoato de metilo **C83** (10 mg, 0,02 mmol) en THF (207 µL) y MeOH (87 µL) se le agregó NaOH (69,3 µL de 1 M, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. El solvente se retiró al vacío, y el producto bruto se disolvió en una cantidad mínima de agua. Se agregó HCl (69,3 µL de 1 M, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se filtró para

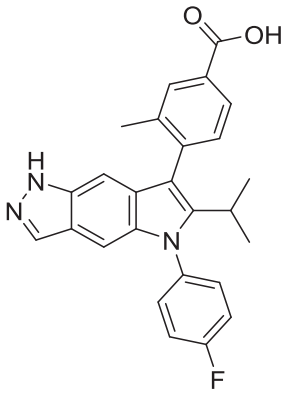
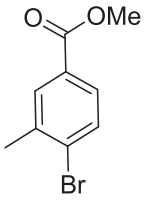
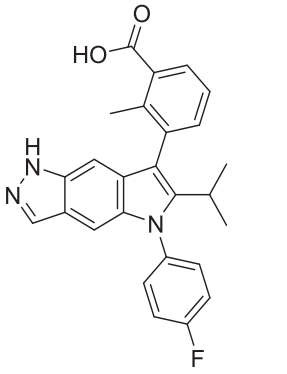
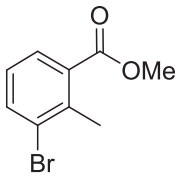
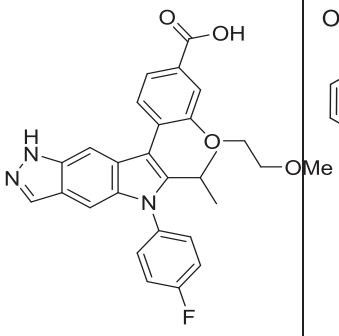
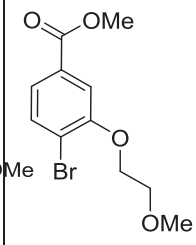
proporcionar el producto (7,0 mg, 91 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,12 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 5,43 - 5,35 (m, 1H), 4,86 (dt, J = 19,5, 6,7 Hz, 2H), 4,49 - 4,37 (m, 2H), 3,05 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 1,08 (t, J = 7,7 Hz, 6H). LCMS *m/z* 586,4 $[M+H]^+$.

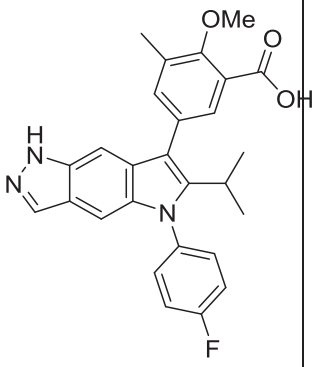
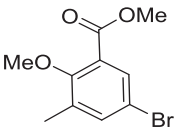
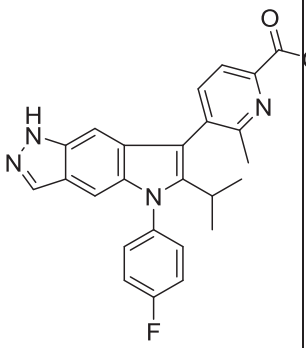
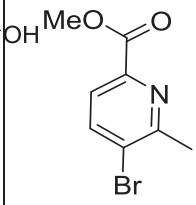
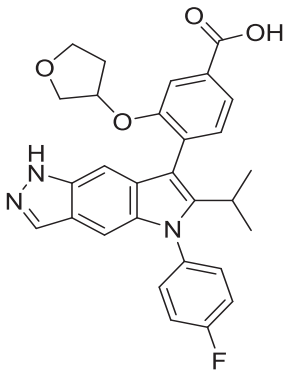
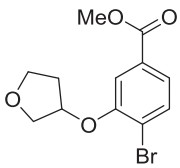
***Compuestos 68-96***

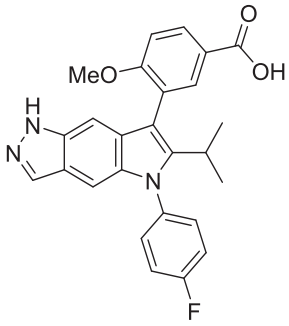
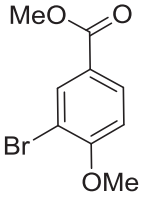
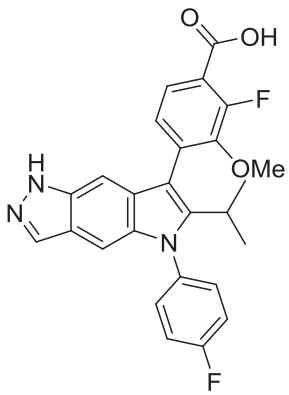
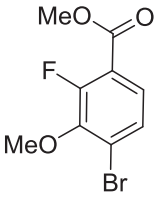
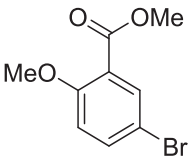
Los compuestos **68-95** (véase la Tabla 7) se prepararon en una única etapa a partir del intermedio **S8** mediante el uso del reactivo de haluro de arilo adecuado, y mediante el uso de los métodos de Suzuki y saponificación, tal como se describe para el compuesto **67.** Las modificaciones a los métodos se indican en la Tabla 7 y las notas al pie que la acompañan.

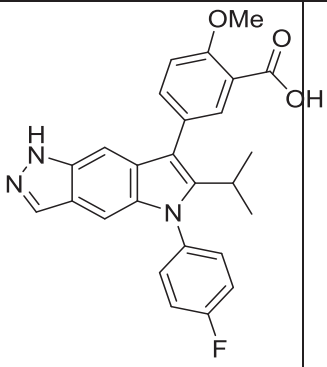
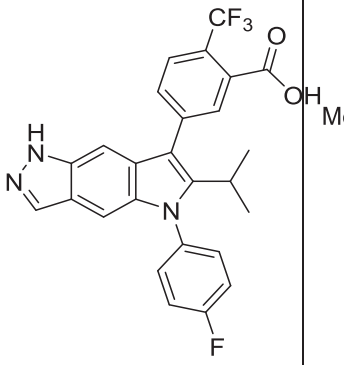
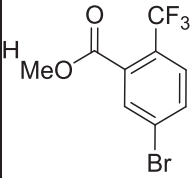
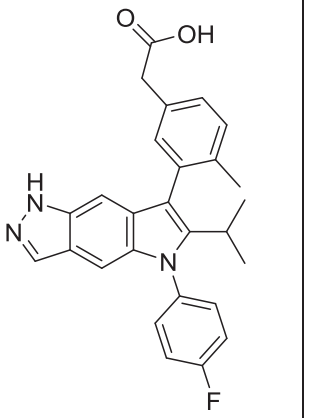
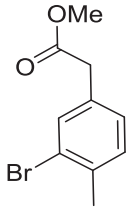
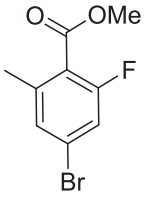
*Tabla 7. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 68-96*

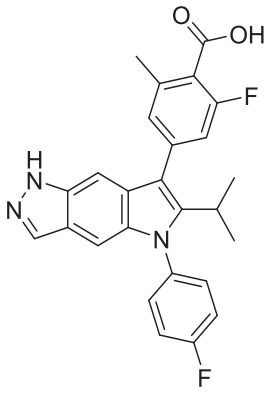
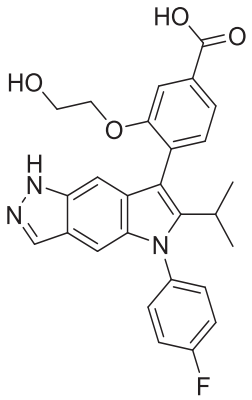
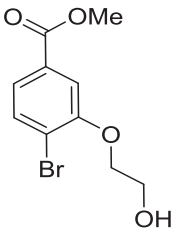
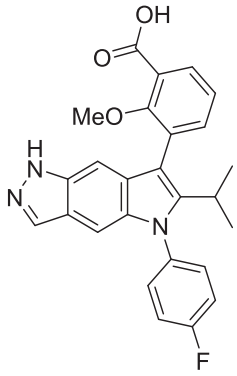
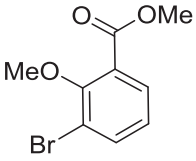
| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Haluro de arilo*** | **$^1$H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
| **68** | Compuesto 67[4] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,34 (s, 1H), 12,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,01 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 432,3 $[M+H]^+$. |
| **69** | Compuesto 67[4] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,10 (s, 1H), 12,56 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 3H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,74 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 3,14 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 5,9, 1,4 Hz, 6H), 1,13 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 472,4 $[M+H]^+$. |

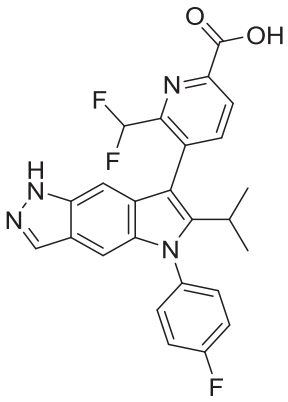
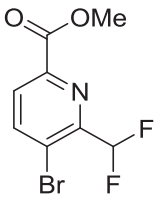
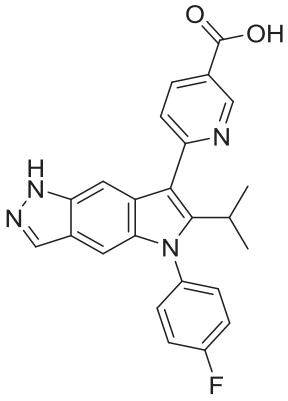
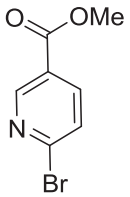
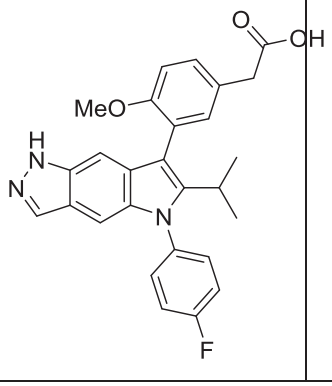
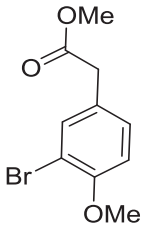
| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Haluro de arilo* | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **70** | Compuesto 67[1] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,06 (s, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,00 (hept, J = 6,7, 6,0 Hz, 1H), 2,65 (impureza), 2,23 (s, 3H), 1,17 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 3H), 1,02 (dd, J = 7,1, 1,4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 428,6 $[M+H]^+$. |
| **71** | Compuesto 67[1,2,3] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,96 (s, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,99 (dq, J = 15,4, 7,6 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 428,3 $[M+H]^+$. |
| **72** | Compuesto 67[3,4,5] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,63 - 7,44 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 4H), 1,05 (dd, J = 14,7, 7,0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 488,5 $[M+H]^+$. |

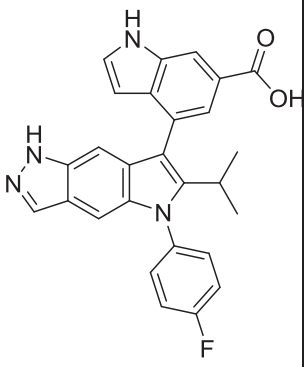
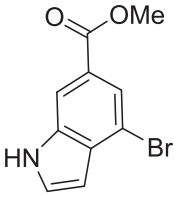
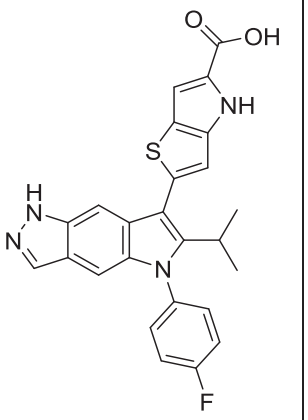
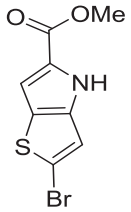
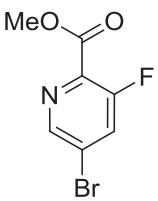
| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Haluro de arilo* | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **73** | Compuesto 67[6] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,94 (s, 1H), 12,55 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,12 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 6H). LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 458,4. |
| **74** | Compuesto 67[12] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,14 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 2,93 (hept, J = 8,9, 8,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,10 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 429,4 $[M+H]^+$. |
| **75** | Compuesto 67[7,8] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,52 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 3H), 7,04 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,14 - 5,04 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 3H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,22 - 2,03 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,12 - 0,99 (m, 6H). LCMS |

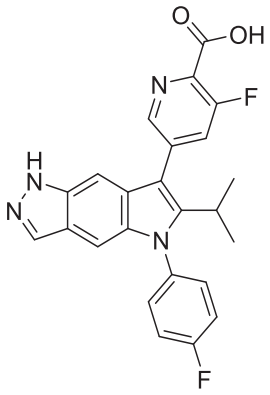
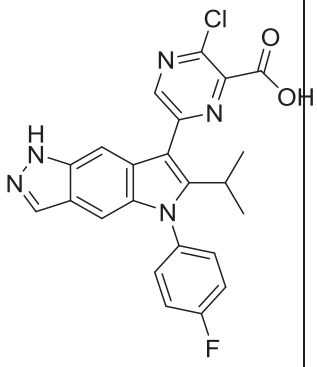
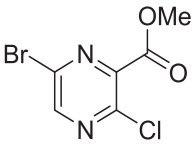
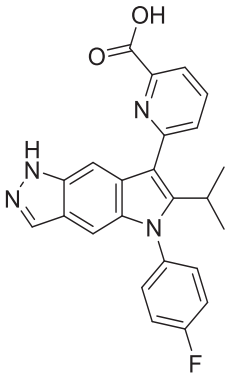
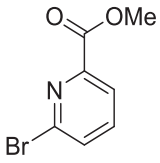
| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Haluro de arilo* | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | *m/z* 500,4 $[M+H]^+$. |
| **76** | Compuesto 67[1] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 – 7,78 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,01 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,88 – 6,80 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,74 (dq, *J* = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 0,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 444,3 $[M+H]^+$. |
| **77** | Compuesto 67[3,9] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,17 (s, 1H), 12,56 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,1, 5,0 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,04 (hept, J = 7,5 Hz, 1H), 1,08 (dd, J = 11,4, 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 462,4 $[M+H]^+$. |
| **78** | Compuesto 67[8] a partir de **S8** |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,56 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,49 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, |

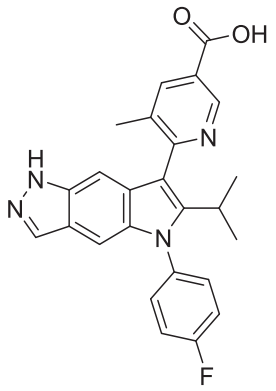
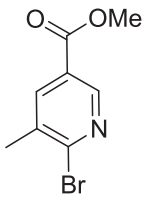
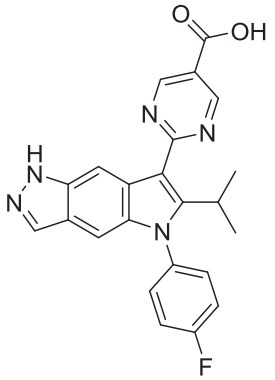
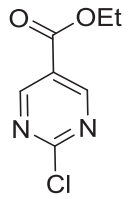
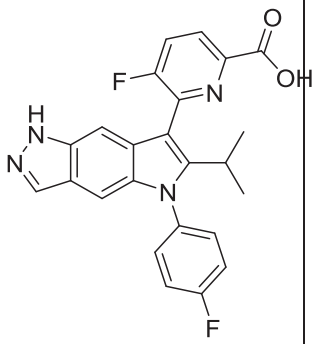
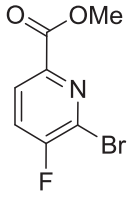
| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Haluro de arilo* | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| |  | | J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,09 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 6H). LCMS MS *m/z* 444,4 $[M+H]^+$. |
| **79** | Compuesto 67[7] a partir de **S8**<br>  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,72 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,18 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 482,4 $[M+H]^+$. |
| **80** | Compuesto 67[1,3] a partir de **S8**<br>  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,96 (s, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,41 - 7,25 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,99 (dq, J = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 442,4 $[M+H]^+$. |
| **81** | Compuesto 67[5] a partir de **S8** |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,58 (s, 1H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,03 (d, J = 4,5 Hz, |

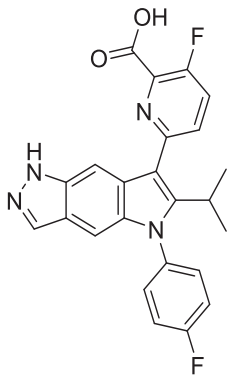
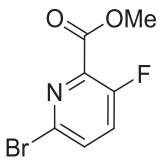
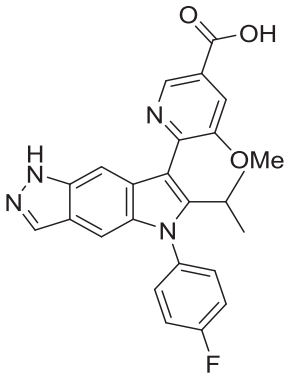
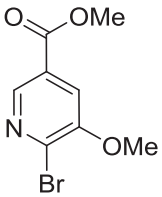
| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Haluro de arilo* | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| |  | | 2H), 6,94 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,16 - 3,13 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,13 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 446,4 $[M+H]^+$. |
| **82** | Compuesto 67[3,9] a partir de **S8**<br>  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,98 (s, 1H), 7,95 - 7,79 (m, 2H), 7,50 - 7,37 (m, 3H), 7,33 - 7,17 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 4,20 - 4,03 (m, 2H), 3,76 - 3,59 (m, 2H), 3,17 - 3,02 (m, 1H), 1,09 (dd, J = 15,2, 6,9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 474,4 $[M+H]^+$. |
| **83** | Compuesto 67[6] a partir de **S8**<br>  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,97 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,05 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,11 - 1,03 (m, 6H). LCMS *m/z* 444,4 $[M+H]^+$. |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Haluro de arilo* | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **84** | Compuesto 67[3] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,69 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 3,03 (dq, J = 13,4, 6,6, 6,1 Hz, 1H), 1,09 (dd, J = 44,3, 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 465,2 $[M+H]^+$. |
| **85** | Compuesto 67[12] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,31 (s, 1H), 12,68 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 8,6 Hz, 3H), 7,06 (s, 1H), 1,21 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 415,3 $[M+H]^+$. |
| **86** | Compuesto 67[1,3] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,72 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 4H), 7,21 – 7,03 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,10 – 3,02 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS *m/z* 458,4 $[M+H]^+$. |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Haluro de arilo* | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **87** | Compuesto 67[13] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,63 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,11 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 3H), 7,55 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,23 - 6,17 (m, 1H), 3,08 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 453,4 $[M+H]^+$. |
| **88** | Compuesto 67[11] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,64 (s, 1H), 12,55 (br s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,25 (sept, J = 7,1 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 473,3 $[M+H]^+$. |
| **89** | Compuesto 67[89] a partir de **S8** |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,59 (s, 1H), 12,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 2H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,52 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 1,14 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 433,3 $[M+H]^+$. |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Haluro de arilo* | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| |  | | |
| **90** | Compuesto 67[1] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 14,34 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,53 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 450,3 $[M+H]^+$. |
| **91** | Compuesto 67[12] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,16 (s, 1H), 12,65 (s, 1H), 8,11 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 415,4 $[M+H]^+$. |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Haluro de arilo* | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **92** | Compuesto 67[8] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,39 (s, 1H), 12,54 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,93 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 429,4 $[M+H]^+$. |
| **93** | Compuesto 67[8] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 9,32 (s, 2H), 8,71 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 1,36 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 416,4 $[M+H]^+$. |
| **94** | Compuesto 67[12] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,30 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,04 (hept, J = 6,7, 6,2 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 433,3 $[M+H]^+$. |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Haluro de arilo* | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **95** | Compuesto 67[12] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,59 (s, 1H), 12,67 (s, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 7,51 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 3,27 - 3,13 (m, 1H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 433,5 $[M+H]^+$. |
| **96** | Compuesto 67[8] a partir de **S8**  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,06 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 445,4 $[M+H]^+$. |

1. Compuestos **70, 71, 76, 80, 86, 90**: Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ proporcionó el producto en la etapa 1.
2. Compuestos **71, 76**: Se agregó un segundo equivalente de NaOH y la reacción se ejecutó durante la noche en la etapa 2. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto deseado en la etapa 2.
3. Compuesto **72, 76, 77, 80, 81, 82, 84, 86, 88**: La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto deseado en la etapa 2.
4. Compuestos **70**, **72**: La NMR mostraron atropisómeros.
5. Compuesto **72**: La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 0-40 % en heptano) proporcionó el producto en la etapa

1.

6. Compuesto **73, 83**: La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: DCM al 0-80 % en heptano) proporcionó el producto en la etapa 1.

7. Compuesto **75, 79**: La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: $CH_2Cl_2$ al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto en la etapa 1.

8. Compuesto **75, 78, 92, 93, 96**: La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: acetonitrilo en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto deseado en la etapa 2.

9. Compuesto **77, 82**: Los productos orgánicos se pasaron a través de un tapón de gel de sílice, mediante el uso de diclorometano y acetato de etilo como eluyentes en lugar de la cromatografía en columna para la purificación en la etapa 1.

10. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 0-100 %:heptano) proporcionó el producto en la etapa 1.

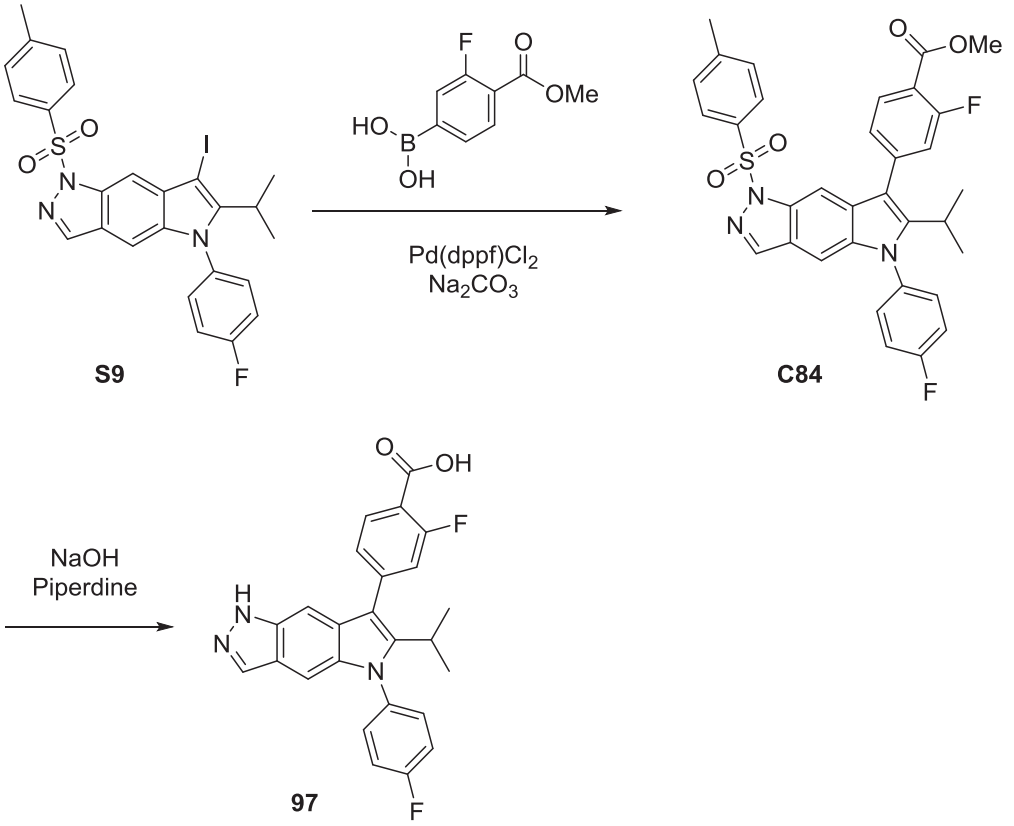
11. Compuesto **88**: Al completarse la etapa 2, se agregó HCl 1 M y $CHCl_3$: IPA (3:1), y la mezcla se extrajo con $CHCl_3$: IPA (3:1, 3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y los componentes volátiles se evaporaron al vacío para proporcionar el producto.

12. Compuesto **74, 85, 89, 91, 94, 95**: Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ proporcionó el producto en la etapa 2.

13. Compuesto **87**: Después de la adición de HCl en la etapa 2, se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se retiró el solvente al vacío.

***Compuesto 97***

*Ácido 2-fluoro-4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**97**)*




*Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol (**C84**).*

A una solución de 5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol (200 mg, 0,34 mmol) **S9,** y $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 0,018 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) con nitrógeno se le agregó carbonato de sodio (aproximadamente 488,8 µL de 2 M, 0,98 mmol). Se pasó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 min. La reacción se calentó a 100 °C durante 60 min en un reactor de microondas. Se agregó una cantidad adicional de ácido borónico (50 mgs), $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg), y carbonato de sodio (aproximadamente 0,3 mL de solución 2 M) a la solución y se calentó hasta 110 °C durante una h en un reactor de microondas. Se agregó agua y EtOAc y la mezcla se extrajo con EtOAc (x 3). La capa orgánica se recolectó, se secó con $Na_2SO_4$, se filtró, y el solvente se retiró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Gradiente: diclorometano al 0-100 % en heptano, seguida por Gradiente: EtOAc al 0-20 % en diclorometano) proporcionó el producto (154 mg, 70 %). LCMS *m/z* 600,5 $[M+H]^+$.

*Etapa 2: Ácido 2-fluoro-4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**97**)*

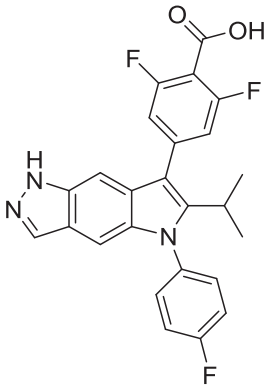
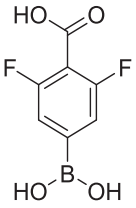
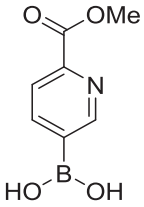
A una solución de 2-fluoro-4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato **C84** (154 mg, 0,26 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (2 mL) se le agregó piperidina (51 µL, 0,52 mmol) y NaOH (1,3 mL de 1 M, 1,3 mmol). La solución se calentó hasta 50 °C durante 90 min. El solvente se retiró al vacío y se agregó HCl 1 M (1,6 mL). La

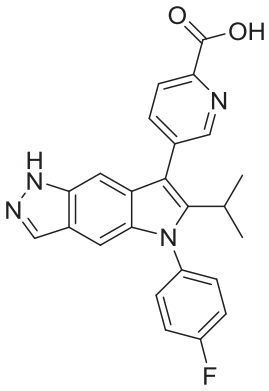
solución se extrajo con diclorometano (x 3). La capa orgánica se recolectó, se secó con $Na_2SO_4$, se filtró, y el solvente se retiró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: metanol al 0-6 % en diclorometano) proporcionó el producto (52 mg, 43 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,21 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,16 - 7,87 (m, 2H), 7,61 (ddt, J = 8,5, 5,6, 2,8 Hz, 2H), 7,56 - 7,37 (m, 4H), 7,35 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,18 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 432,3 $[M+H]^+$.

***Compuestos 98-99***

Los compuestos **98-99** (véase la Tabla 8) se prepararon en dos etapas a partir del intermedio **S9** mediante el reactivo de ácido borónico adecuado, y mediante el uso de métodos de acoplamiento y desprotección, tal como se describe para el compuesto **97**. Las modificaciones a los métodos se indican en la Tabla 8 y las notas al pie que la acompañan.

*Tabla 8. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 98-99*

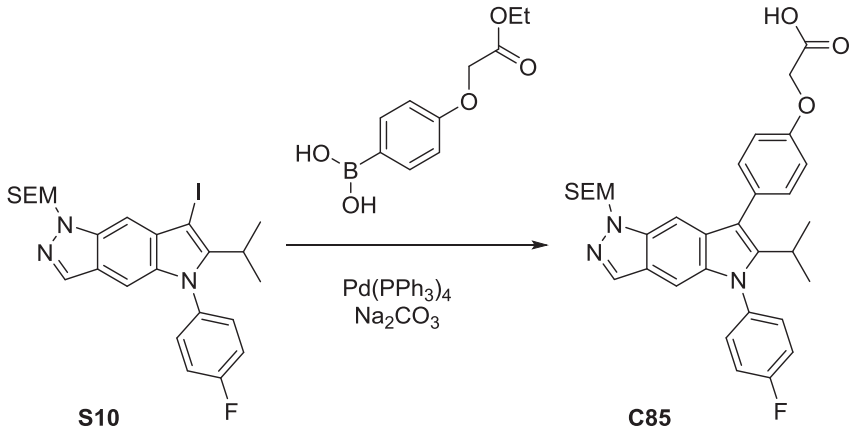
| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido borónico*** | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **98** | Compuesto 97[1] a partir de **S9**  |  | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,91 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,63-7-57 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,2Hz, 2H), 7,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,19 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 450,3 $[M+H]^+$. |
| **99** | Compuesto 97[2] a partir de **S9** |  | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,66 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,63 (ddt, J = 8,4, 5,6, 2,8 Hz, 2H), 7,57 - 7,41 (m, 2H), 7,31 (t, J = 1,1 Hz, |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido borónico* | **$^1$H NMR; LCMS m/z** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| |  | | 1H), 7,09 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,14 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 415,3 $[M+H]^+$. |

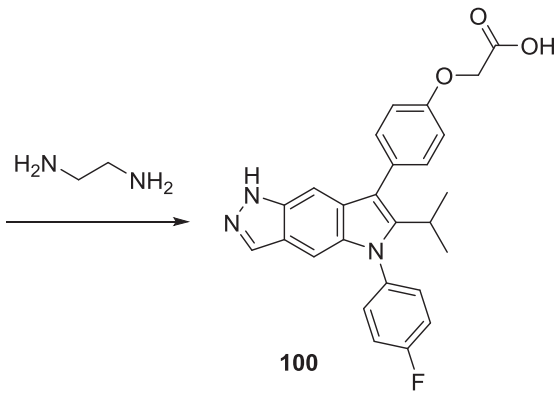
1. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice en la etapa 2 (Gradiente: metanol:diclorometano al 0-10 %) proporcionó el producto.
2. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Solvente A: MeOH al 20 % en $CH_2Cl_2$ (que contenía $NH_3$ 7 M en MeOH). Solvente B: MeOH (que contenía $NH_3$ 7 M). Gradiente: solvente A:solvente B al 0-90 %) proporcionó el producto.

***Compuesto 100***

*Ácido 2-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenoxi]acético (**100**)*




**S10** **C85**




**100**

*Etapa 1: Ácido 2-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-f]indazol-*

*7-il]fenoxi]acético (**C85**)*

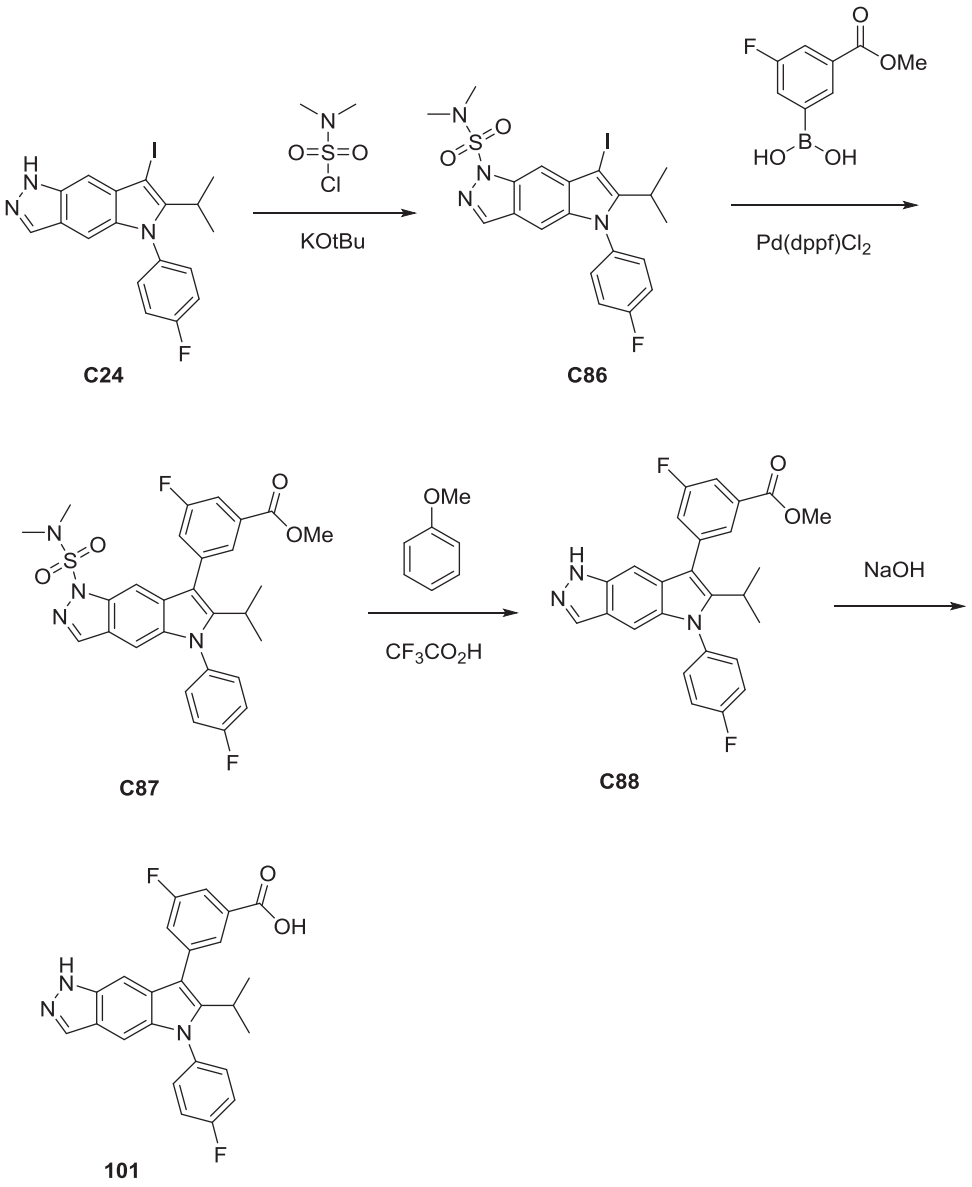
A una solución de 2-[[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano **S10** (100 mg, 0,18 mmol), [4-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)fenil]borónico (80 mg, 0,4 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0,009 mmol) en DMF (1,8 mL) se le agregó $Na_2CO_3$ (450 µL de 2 M, 0,9 mmol). La reacción se calentó a 125 °C durante 60 min. La reacción se diluyó en diclorometano y agua, y se extrajo adicionalmente con diclorometano (x 3). La fase orgánica se recolectó a través de un separador de fases y el solvente se retiró al vacío. La cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: acetonitrilo en agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto deseado junco con algo del compuesto **100** (compuesto desprotegido). La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS *m/z* 574,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 2: Ácido 2-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenoxi]acético (**100**)*

A una solución de ácido 2-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenoxi]acético (**C85** producto bruto de la etapa 1) en THF (1 mL) se le agregó etano-1,2-diamina (62 µL, 0,93 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se agregó agua y diclorometano y la solución se extrajo con diclorometano (x 3). La fase orgánica se recolectó a través de un separador de fases y el solvente se retiró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: acetonitrilo al 0 % - 40 % en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto (23,5 mg, 28 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,94 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (m, 3H), 4,73 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,13 (septet, J = 7,3 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 7,2, 6H). . LCMS *m/z* 444,2 $[M+H]^+$.

## *Compuesto 101*

*Ácido 3-fluoro-5-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**101**)*




*Etapa 1. 5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-N,N-dimetil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-sulfonamida (**C86**)*

5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C24** (306 mg, 0,7 mmol) se disolvió en THF (3,6 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó KOtBu (103 mg, 0,92 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se agregó cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (90 µL, 0,84 mmol) y se permitió que la mezcla se agitara durante 1 h. Se agregó $NH_4Cl$ (saturado) acuoso, luego, se agregó agua y diclorometano. Las fases se separaron en un separador de fases. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Acetato de etilo en $CH_2Cl_2$) proporcionó el producto (147 mg, 40 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3,00 (p, J = 7,0 Hz, 4H), 2,89 (d, J = 1,1 Hz, 30H), 1,33 (d, J = 7,1 Hz, 30H), 2,80 - 2,75 (m, 0H), 8,83 (s, 5H), 7,68 - 7,37 (m, 26H), 7,02 (s, 5H). LC MS *m/z* 527,2 [M+1]+.

*Etapa 2. 3-[1-(dimetilsulfamoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-5-fluoro-*

*benzoato de metilo (**C87**)*

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-isopropil-N,N-dimetil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-sulfonamida **C86** (54 mg, 0,10 mmol), (3-fluoro-5-metoxicarbonil-fenil)borónico (30 mg, 0,1515 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg, 0,01 mmol) en DMF (350 µL) se sometió a microondas a 90 °C durante 30 min. La reacción se diluyó en diclorometano y agua. La fase orgánica se recolectó a través de un separador de fases y el solvente se retiró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 0-100 % en diclorometano) proporcionó el producto (26 mg, 46 %). LCMS *m/z* 553,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. 3-fluoro-5-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C88**)*

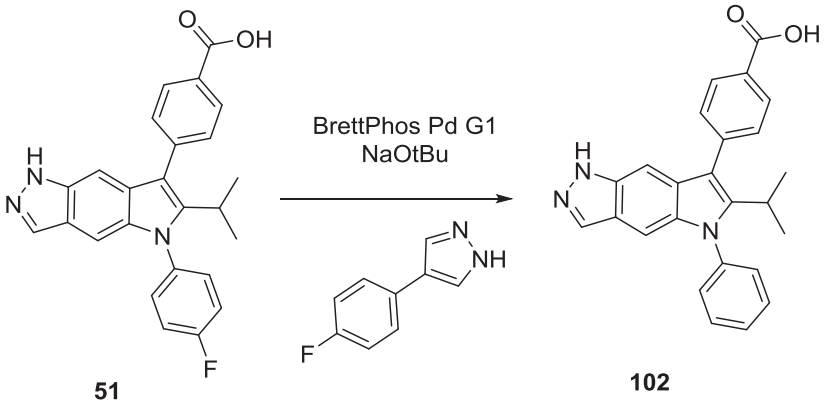
A una solución de 3-[1-(dimetilsulfamoil)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-5-fluoro-benzoato de metilo **C87** (26 mg, 0,05 mmol) en $CH_2Cl_2$ (300 µL), se le agregó ansiol (15 µL, 0,14 mmol) y TFA (100 µL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Los solventes se retiraron al vacío y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS *m/z* 446,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Ácido 3-fluoro-5-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**101**)*

A una solución de 3-fluoro-5-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C88** (25 mg, 0,04 mmol) en MeOH (150 µL) y THF (300 µL) se le agregó hidróxido de sodio (175 µL de 2 M, 0,4 mmol). La reacción se agitó a 55 °C durante 2 h. Se agregó agua (1 mL) y los solventes orgánicos se retiraron al vacío. El pH de la solución se ajustó a pH 3 y el agua se retiró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: acetonitrilo en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,1 %) seguida por cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: diclorometano en metanol) proporcionó el producto (8,7 mg, 52 %). $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,59 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 - 7,39 (m, 7H), 7,30 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,24 - 2,96 (m, 1H), 1,13 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 432,32 $[M+H]^+$.

***Compuesto 102***

*Ácido 4-(6-isopropil-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (**102**)*

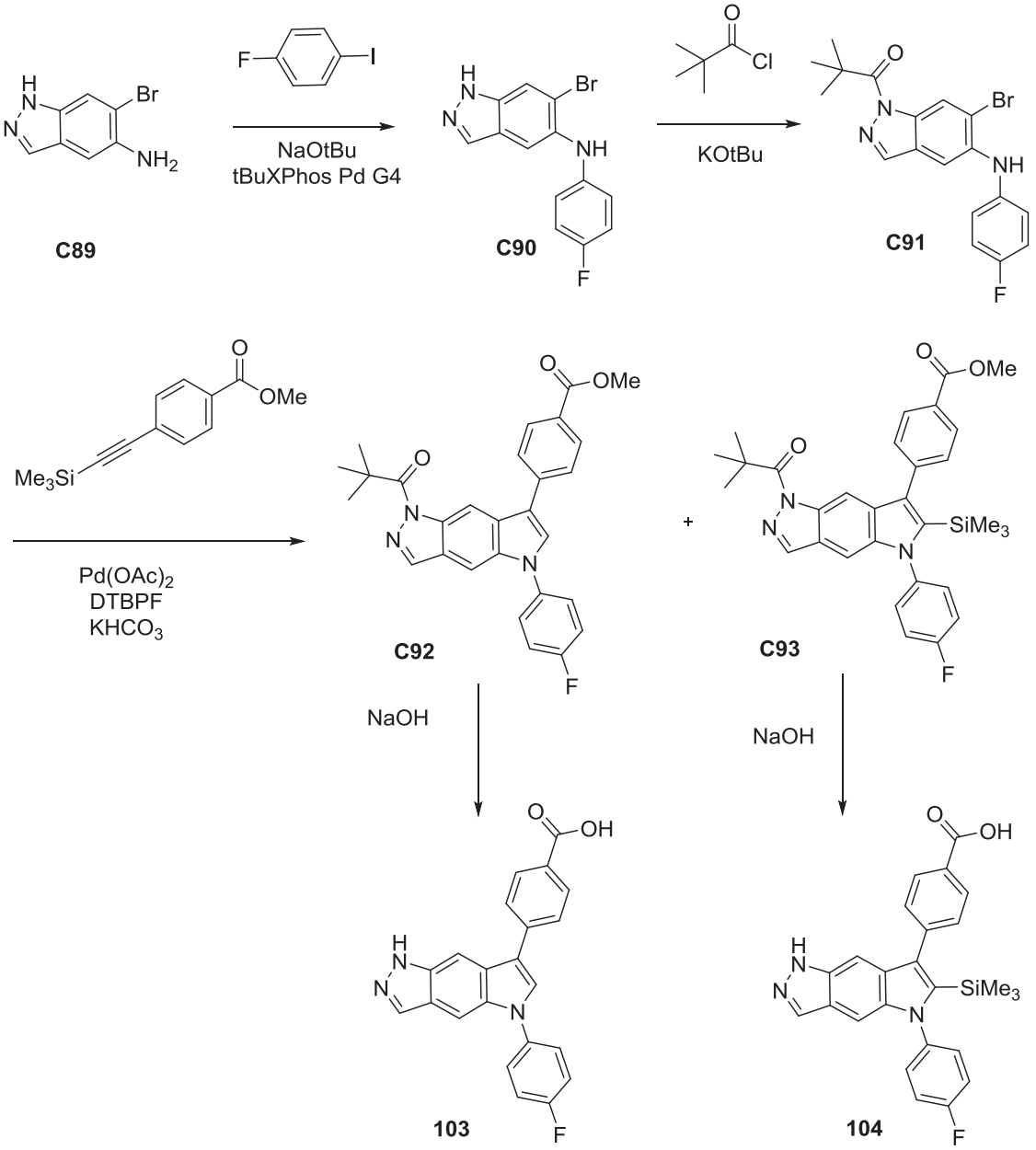



**51** **102**

Se agregó NaOtBu (36 mg, 0,37 mmol), BrettPhos Pd G1 (22 mg, 0,03 mmol), 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol (18 mg, 0,1 mmol) y 4-[5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico **51** (50 mg, 0,12 mmol) a un vial en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó propan-2-ol (1,5 mL), y la mezcla se purgó adicionalmente con nitrógeno, luego, se calentó en un microondas durante 180 min a 150 °C. La mezcla se concentró hasta sequedad al vacío. Se agregó HCl 1M y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 20-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %), luego, HPLC (Gradiente: MeCN al 20-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto (23,9 mg, 54 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,96 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 5H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,30 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,19 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 396,3 [M+1]+.

***Compuesto 103 y 104***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**103**) y ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-trimetilsilil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**104**)*




*Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina (**C90**)*

Una solución de 1-fluoro-4-yodo-benceno (1,6 mL, 13,9 mmol), 6-bromo-1H-indazol-5-amina **C89** (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 purgó con nitrógeno. Se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50 %, y luego se secó 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 %). $^1$H NMR (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 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de* 1-[6-bromo-5-(4-fluoroanilino)indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C91**)

A una solución de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina **C90** (754 mg, 2,4 mmol) en THF (15 mL) a 1 °C (baño de agua con hielo) se le agregó KOtBu (2,6 mL de 1 M, 2,6 mmol). Después de ~10 min, se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (340 µL, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min en un baño de enfriamiento. Se agregó una cantidad adicional de 25 µl de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo y la mezcla se agitó durante otros ~30 min en el baño de hielo. La reacción se inactivó con agua (3 mL), se agitó durante 5 min, y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se diluyó con $CH_2Cl_2$, (20 mL), y se lavó con agua (10 mL). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad al vacío para proporcionar el producto (971 mg, 100 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,36 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). LCMS *m/z* 390,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (C**92**)*

Se agregó 1-[6-bromo-5-(4-fluoroanilino)indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C91** (511,3 mg, 1,3 mmol), 4-(2-trimetilsililetinil)benzoato de metilo (362,2 mg, 1,6 mmol), $Pd(OAc)_2$ (17,2 mg, 0,08 mmol), DTBPF (73 mg, 0,15 mmol), y $KHCO_3$ (650 mg, 6,5 mmol) a un vial y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno. Se agregó NMP (2,5 mL) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con $CH_2Cl_2$, y se lavó con agua. La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto **C92** (240 mg, 38 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,98 (s, 1H), 8,57 - 8,53 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 8,9, 4,8 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,54 (s, 9H). LCMS *m/z* 470,4 $[M+1]^+$. La cristalografía de rayos X confirmó la regioquímica del producto.

*Etapa 3. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-trimetilsilil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C93**)*

Se agregó 1-[6-bromo-5-(4-fluoroanilino)indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C91** (460 mg, 1,17 mmol), 4-(2-trimetilsililetinil)benzoato de metilo (325 mg, 1,40 mmol), $Pd(OAc)_2$ (16 mg, 0,07 mmol), DTBPF (66 mg, 0,14 mmol), y $KHCO_3$ (585 mg, 5,8 mmol) a un vial y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno. Se agregó NMP (2,5 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno adicional. La mezcla se calentó hasta 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con $CH_2Cl_2$, y se lavó con agua. La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases, y se concentró al vacío. El producto **C93** se obtuvo como una mezcla con producto

des-TMS **C92** y otros regioisómeros. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionó **C93**. Estructura confirmada por cristalografía de rayos x.

4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-trimetilsilil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C93** (195 mg). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 2H), 7,72 - 7,62 (m, 4H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), -0,14 (s, 9H). LCMS *m/z* 542,3 $[M+1]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**103**)*

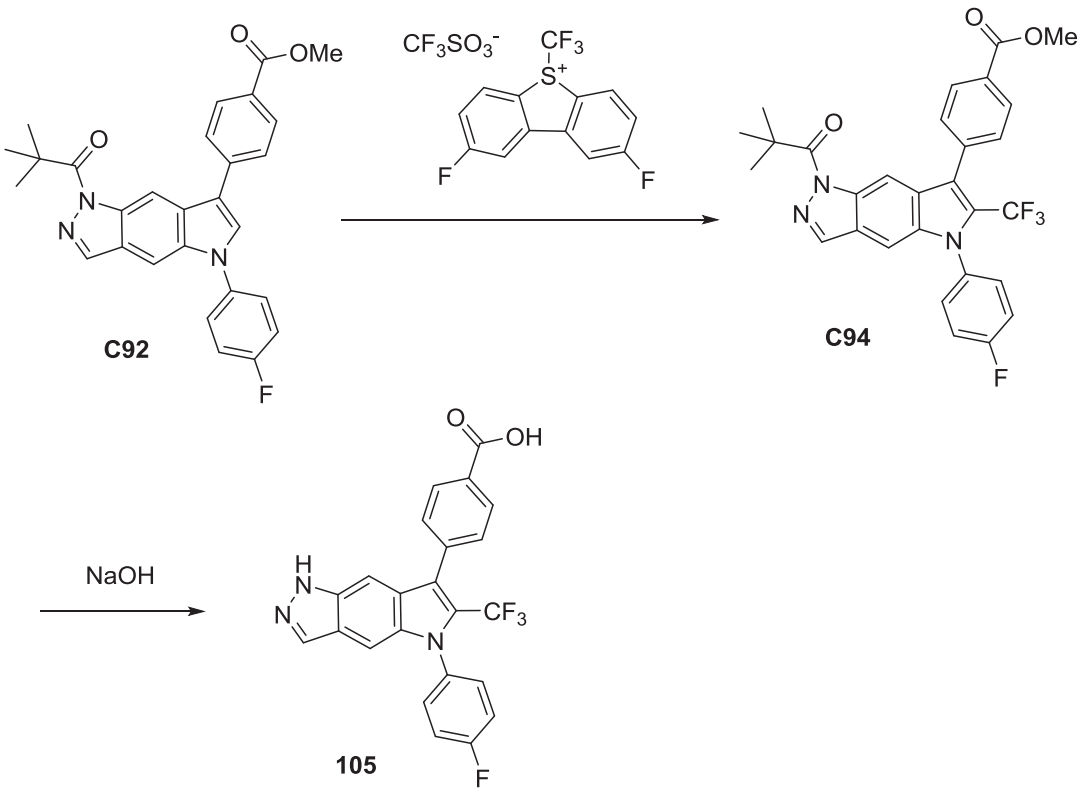
A una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C92** (9 mg, 0,02 mmol) en metanol (500 µL) y THF (500 µL) se le agregó NaOH acuoso (200 µL de 1 M, 0,2 mmol) y se agitó a 55 °C durante 1 h. La mezcla se concentró hasta sequedad al vacío. Se agregó EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con un modificador de ácido fórmico) proporcionó el producto (3,4 mg, 48 %). $^1$H NMR (300 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,17 - 8,09 (m, 3H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 3H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H). LCMS *m/z* 372,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-trimetilsilil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**104**)*

El compuesto **104** se preparó a partir de **C93** mediante el uso del método descrito para la preparación de **103** a partir de **C92**. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: MeCN al 50-80 % en agua con un modificador de formiato de amonio), proporcionó el producto (12,5 mg, 29 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,4-12,88 (bs, 1H), 12,65 (s, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 3H), 7,70 - 7,56 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), -0,14 (s, 9H). LCMS *m/z* 444,4 $[M+H]^+$.

***Compuesto 105***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**105**)*




*Etapa 1. 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C94**)*

Una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C92** (202 mg, 0,4 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,8-difluoro-5-(trifluorometil)-4a,9b-dihidrodibenzotiofen-5-io (365 mg, 0,83 mmol) en DMF (2 mL) y NMM (104 µL, 0,95 mmol) se calentó a 50 °C durante la noche. Se agregó HCl 1 N (3 mL) y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (8 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en hexanos) proporcionó el producto (40 mg, 16 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,67 - 8,62 (m, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 2H), 8,13 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 1,56 (s, 9H). LCMS *m/z* 538,4 $[M+H]^+$.

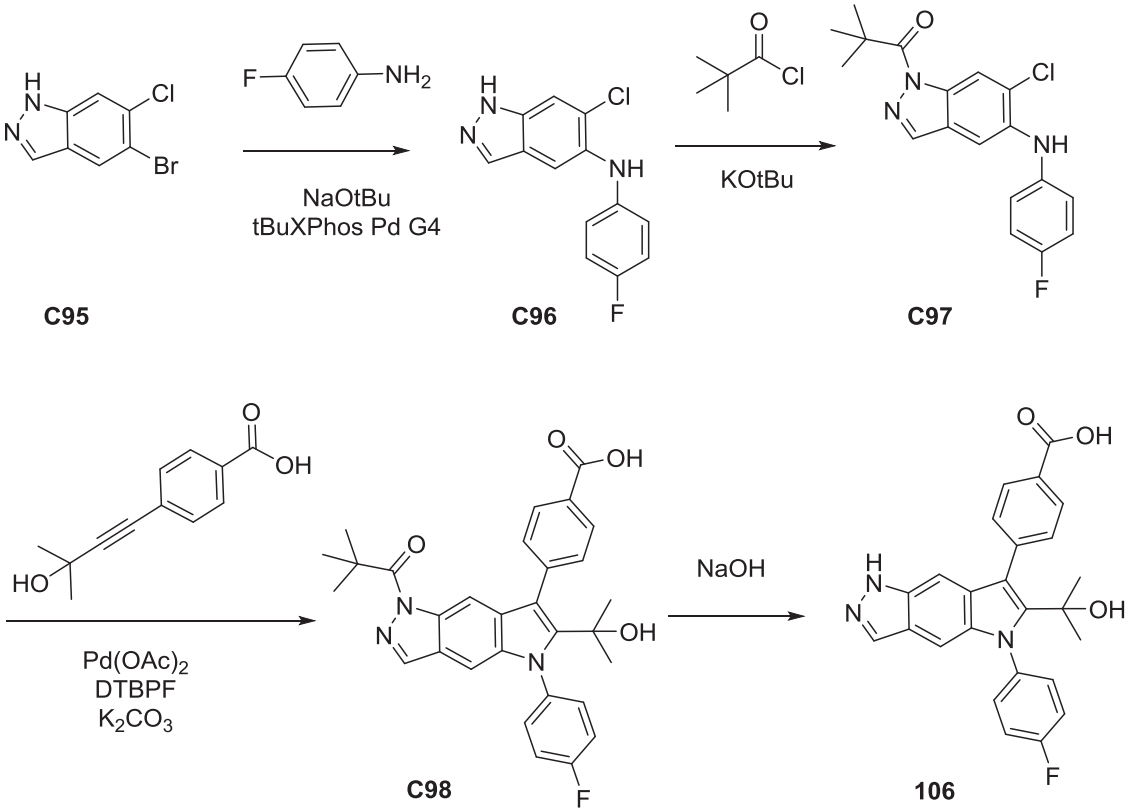
*Etapa 2. Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**105**)*

Se agregó NaOH (500 µL de 1 M, 0,5 mmol) a una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C94** (30 mg, 0,05 mmol) en metanol (1,5 mL) y THF (1,5 mL). Se permitió que la mezcla se agitara durante 1 h a 55 °C. La mezcla se concentró al vacío. Se agregó EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (MeCN al 10-100 % en agua con un modificador de ácido fórmico) proporcionó el producto (4,4 mg, 20 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,88 (s, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 3H), 7,74 - 7,63 (m, 4H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

LCMS *m/z* 440,4 $[M+H]^+$.

***Compuesto 106***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**106**)*




*Etapa 1. Síntesis de 6-cloro-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina (**C96**)*

Se agregó tBuOH (49 mL) (que contenía m-xileno al 10 %) a una mezcla de 5-bromo-6-cloro-1H-indazol **C95** (2,05 g, 8,9 mmol), 4-fluoroanilina (940 µL, 9,8 mmol), NaOtBu (2,6 g, 26,6 mmol), y tBuXPhos Pd G4 (410 mg, 0,46 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno, y se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío, luego se diluyó con $CH_2Cl_2$. La mezcla se lavó con agua y luego salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (1,8 g, 79 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,04 (s, 1H), 7,98 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 2H), 6,91 - 6,80 (m, 2H). LCMS *m/z* 262,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 1-[6-cloro-5-(4-fluoroanilino)indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C97**)*

A una suspensión de 6-cloro-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina **C96** (1,84 g, 6,97 mmol) en THF (36 mL) a 1 °C (baño de agua con hielo) se le agregó KOtBu (7,36 mL de 1 M, 7,4 mmol). Después de ~10 min, se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (965 µL, 7,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se inactivó con agua (10 mL), se agitó durante 5 min, luego, se concentró al vacío. La mezcla se dividió entre $CH_2Cl_2$ (100 mL) y

agua (50 mL). La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases, y se concentró hasta sequedad al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (2,1 g, 86 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,35 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,15 - 7,13 (m, 2H), 7,13 - 7,11 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS *m/z* 331,7 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de ácido 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**C98**)*

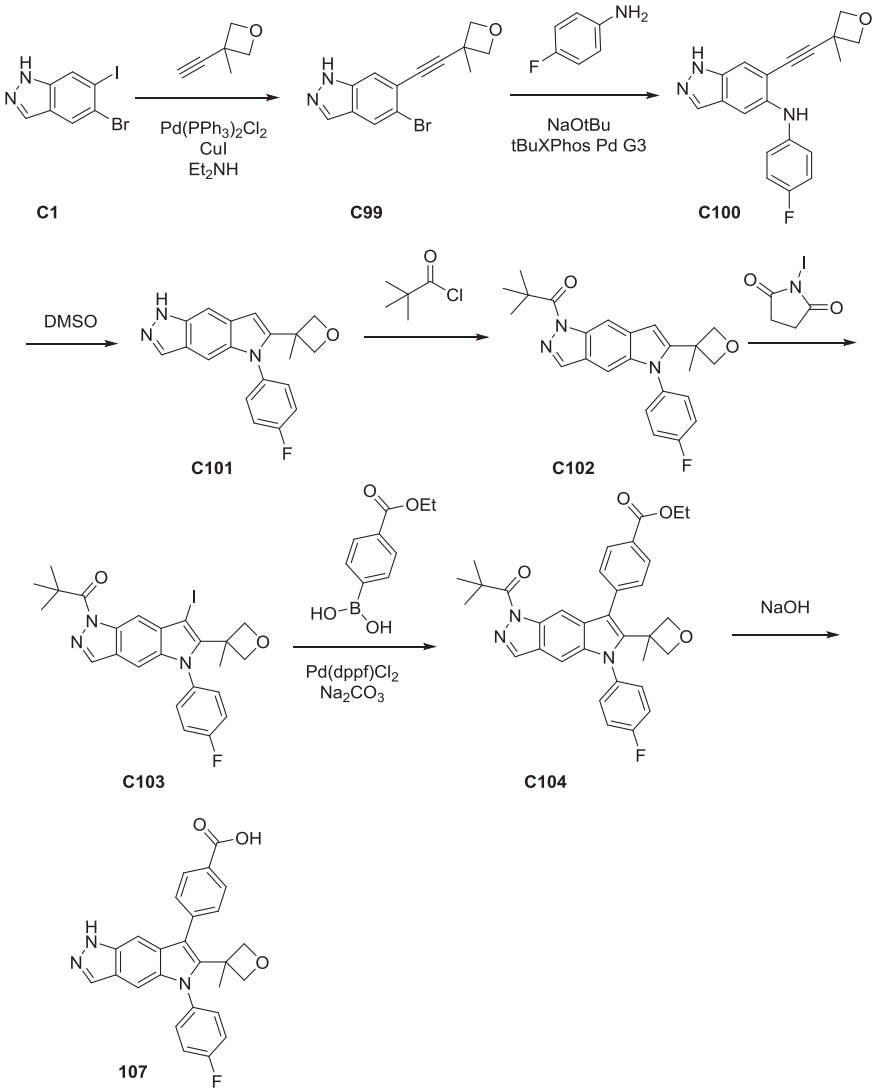
Se agregó una mezcla de ácido 4-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)benzoico (69 mg, 0,34 mmol), 1-[6-cloro-5-(4-fluoroanilino)indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C97** (98 mg, 0,28 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5 mg, 0,02 mmol), DTBPF (16 mg, 0,03 mmol), y $K_2CO_3$ (198 mg, 1,43 mmol) a un vial y el recipiente se evacuó y se lavó con nitrógeno (x 3). Se agregó NMP (1 mL) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno adicional (x 3). La mezcla se calentó hasta 110 °C durante 1 h. Se agregó EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol al 0-10 % en $CH_2Cl_2$) proporcionó el producto (72 mg, 50 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,00 (s, 1H), 8,39 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 2H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 4H), 7,43 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (s, 6H). LCMS *m/z* 514,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**106**)*

Se agregó NaOH acuoso (1 mL de 1 M, 1,0 mmol) a una solución de ácido 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico **C98** (71 mg, 0,14 mmol) en metanol (2 mL) y THF (2 mL) y se agitó durante 1 h a 55 °C. La mezcla se concentró hasta sequedad. Se agregó EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol al 0-10 % en $CH_2Cl_2$) proporcionó el producto (25,2 mg, 41 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,98 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 2H), 7,97 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 4H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 1,32 (s, 6H). LCMS *m/z* 430,2 $[M+H]^+$.

***Compuesto 107***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**107**)*




*Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-6-[2-(3-metiloxetan-3-il)etinil]-1H-indazol (**C99**)*

A una solución de 5-bromo-6-yodo-1H-indazol **C1** (2 g, 6,2 mmol) en DMF (12,5 mL) en nitrógeno se le agregó 3-etinil-3-metil-oxetano (626 µL, 6,2 mmol), dietilamina (1,91 mL, 18,5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (220 mg, 0,31 mmol) y CuI (88 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 1 h. Luego, la mezcla se concentró y se agregó agua y $CH_2Cl_2$. La capa orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo en heptanos) proporcionó el producto (1,04 g, 58 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,37 (s, 1H), 8,15 (t, J = 0,7 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,68 (s, 3H). LCMS *m/z* 291,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de N-(4-fluorofenil)-6-[2-(3-metiloxetan-3-il)etinil]-1H-indazol-5-amina (**C100**)*

Una solución de 5-bromo-6-[2-(3-metiloxetan-3-il)etinil]-1H-indazol **C99** (1,04 g, 3,6 mmol), 4-fluoroanilina (482 µL, 5,10 mmol), NaOtBu (608 mg, 6,33 mmol) en t-butanol (16,8 mL) se purgó con $N_2$ durante 10 min a 40 °C. Se agregó tBuXPhos Pd G3 (56,7 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se purgó con $N_2$ durante 10 min adicionales. La reacción se calentó hasta 70 °C durante 1 h. Se agregó una cantidad adicional de 4-fluoroanilina (482 µL, 5,1 mmol), NaOtBu (608 mg, 6,3 mmol) y tBuXPhos Pd G3 (56,7 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0 - 100 % en heptano) proporcionó el producto (568 mg, 48 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 6,96 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 4,76 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,62 (s, 3H). LCMS *m/z* 322,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. 5-(4-fluorofenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C101**)*

Una solución de N-(4-fluorofenil)-6-[2-(3-metiloxetan-3-il)etinil]-1H-indazol-5-amina (518 mg, 1,5 mmol) en DMSO (2 mL) se calentó a 150 °C durante 2 h. Se agregó agua y el producto se precipitó. La filtración del precipitado sólido proporcionó el producto. 5-(4-fluorofenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (466 mg, 90 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,11 - 7,08 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,12 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,64 (s, 3H). LCMS *m/z* 322,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C102**)*

Una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C101** (466 mg, 1,5 mmol) en THF (10,4 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se agregó KOtBu (360 mg, 3,21 mmol)y se permitió que la mezcla se agitara durante 5 min. Se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (692 µL, 5,6 mmol) por goteo, y se permitió que la mezcla se agitara a 0 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en diclorometano) proporcionó el producto (580 mg, 99 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,12 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,56 (s, 9H). LCMS *m/z* 406,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(3-metiloxetan-3-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C103**)*

Se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (414 mg, 1,75 mmol) en partes a una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C102** (580 mg, 1,43 mmol) en $CH_2Cl_2$ (5,9 mL) a 0 °C y se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con $Na_2SO_3$ 1 M y la fase orgánica se recolectó a través de un separador de fases para proporcionar el producto (513 mg, 68 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,34 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,31 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,7 Hz, 2H),

3,97 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). LCMS *m/z* 532,4 $[M+H]^+$.

*Etapa 6. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo (**C104**)*

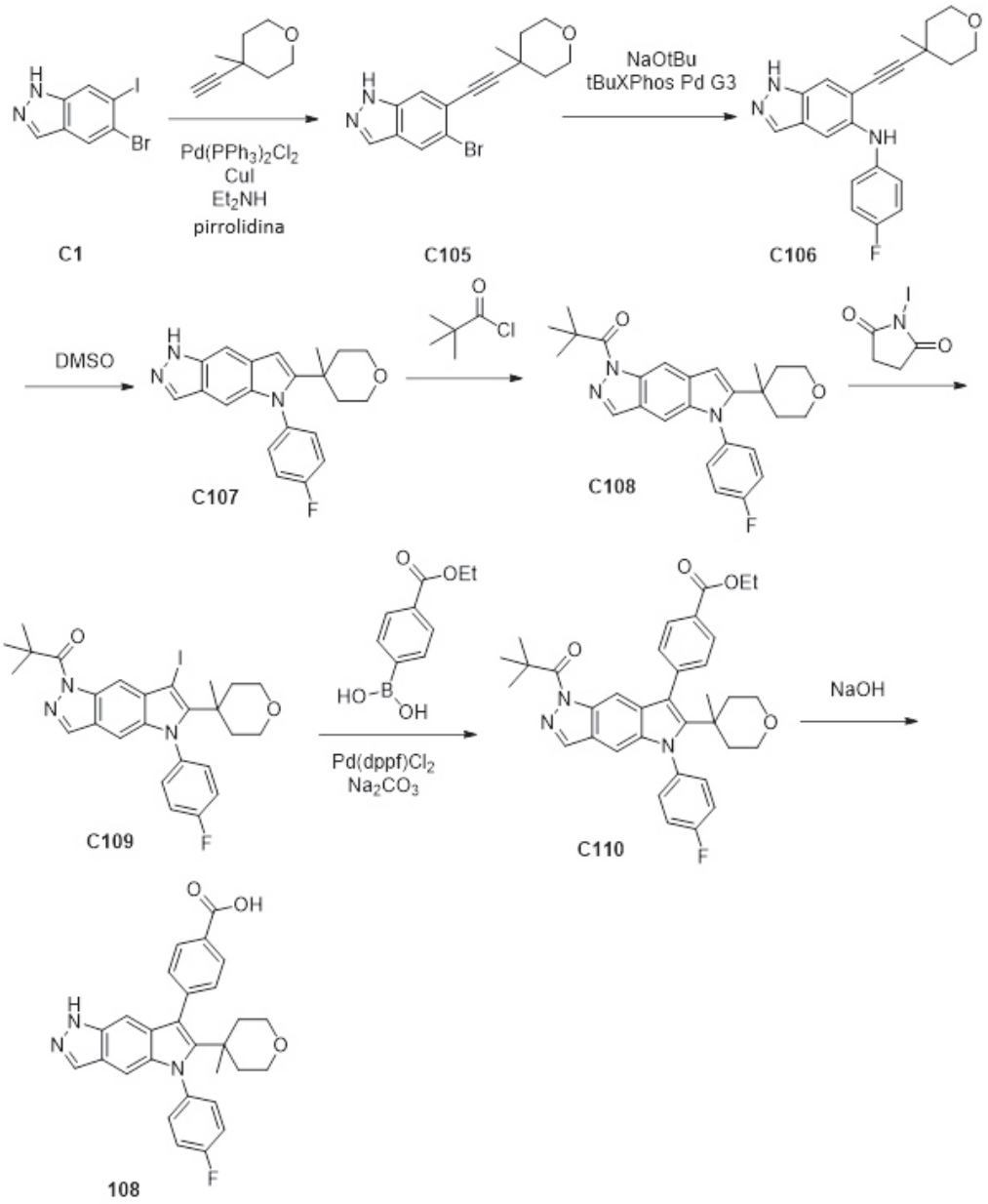
Una mezcla de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(3-metiloxetan-3-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C103** (100 mg, 0,18 mmol), ácido (4-etoxicarbonilfenil)borónico (72 mg, 0,37 mmol) y Pd(dppf)$Cl_2$ (7,1 mg, 0,009 mmol) se colocó en un vial. Se agregó 1,4-dioxano (604 µL) y $Na_2CO_3$ (287 µL de 2 M, 0,6 mmol) y la reacción se agitó a 95 °C durante 1 h. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$ y las fases se separaron en un separador de fases. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/diclorometano) proporcionó el producto. (44,6 mg, 45 %). LCMS *m/z* 554,5 $[M+H]^+$.

*Etapa 7. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**107**)*

Se agregó NaOH (332 µL de 1 M, 0,33 mmol) a una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(3-metiloxetan-3-il)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo **C104** (45 mg, 0,073 mmol) en THF (918 µL) y MeOH (379 µL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. La concentración al vacío seguida por cromatografía de fase inversa (Eluyente: MeCN en agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó (21,1 mg, 63 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,00 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,52 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H). LCMS *m/z* 442,4 $[M+H]^+$.

***Compuesto 108***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(4-metiltetrahidropiran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**108**)*

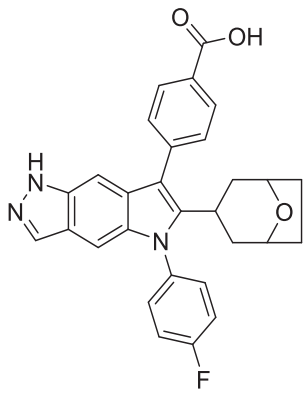



El compuesto **108** se preparó a partir de **C1** y 4-etinil-4-metil-tetrahidropirano en siete etapas, de manera análoga al método descrito para la preparación del compuesto **107**. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Gradiente: MeCN al 0 - 100 % en agua, que contenía formiato de amonio 10 mM) proporcionó el producto (2,1 mg, 20 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 4H), 7,37 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,57 - 3,39 (m, 4H), 1,92 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 1,60 - 1,55 (m, 3H), 1,34 - 1,24 (m, 2H). LCMS *m/z* 470,2 $[M+H]^+$.

***Compuesto 109***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico*

***(109)***

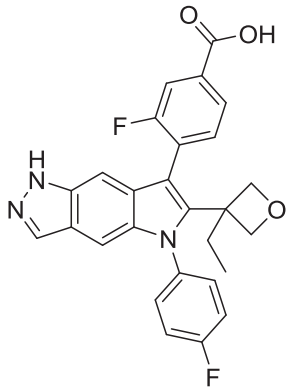


El compuesto **109** se preparó a partir de **C1** y 3-etinil-8-oxabiciclo[3.2.1]octano en siete etapas mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **107** y **108.** La purificación mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto que se obtuvo como un sólido blanco (11,9 mg). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,40 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,99 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,54 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,46 - 1,36 (m, 2H). LCMS *m/z* 482,4 $[M+H]^+$.

***Compuesto 110***

*Ácido 4-[6-(3-etiloxetan-3-il)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3-fluoro-benzoico*

***(110)***

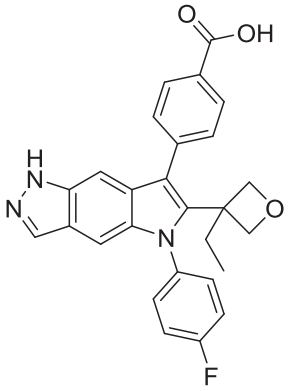


El compuesto **110** se preparó a partir de **C1** y 3-etil-3-etinil-oxetano en siete etapas mediante el uso del método descrito para la preparación de los compuestos **107** y **108**. Se usó ácido (2-fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)borónico en la etapa de acoplamiento. (9,8 mg). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 21,1, 9,1 Hz, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,51 - 7,39 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 16,1, 5,8 Hz, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,03 (t, J

= 7,3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 474,2 $[M+H]^+$.

***Compuesto 111***

*Ácido 4-[6-(3-etiloxetan-3-il)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**111**)*

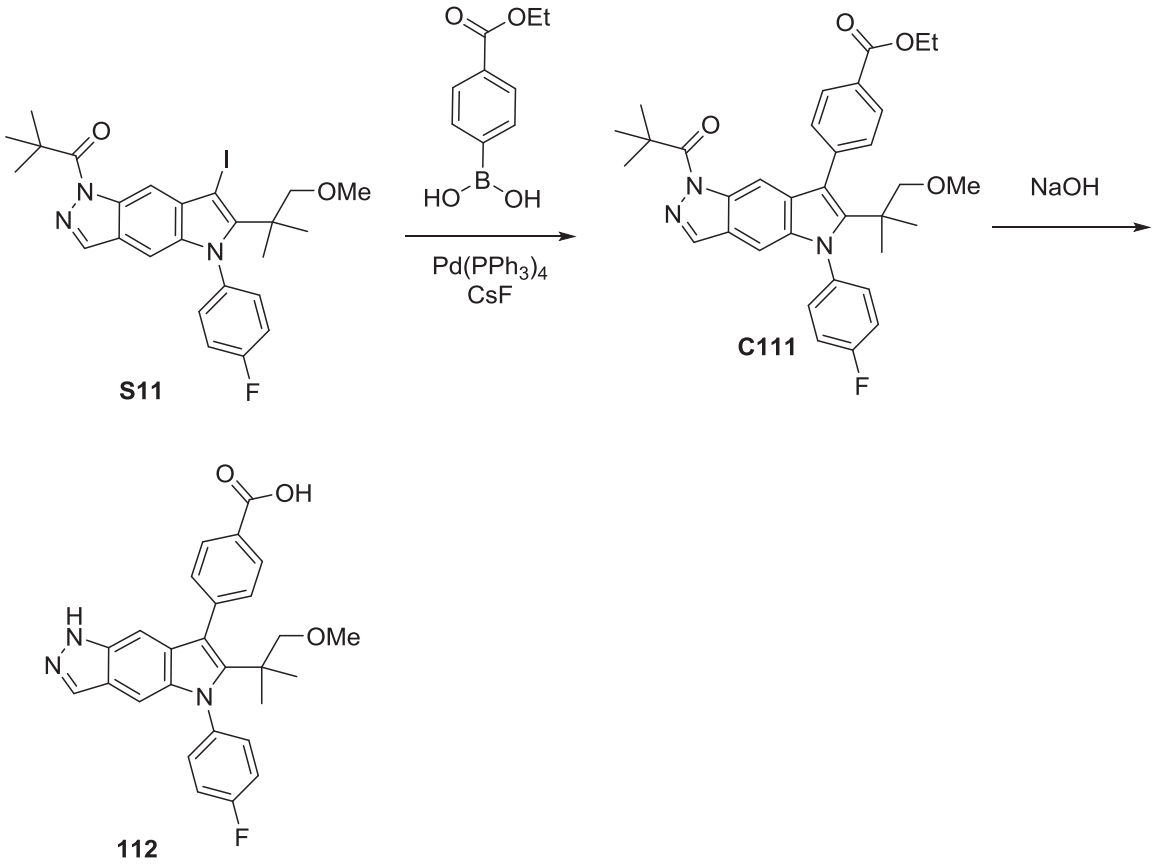


El compuesto **111** se preparó a partir de **C1** y 3-etil-3-etinil-oxetano en siete etapas mediante el uso del método descrito para la preparación de los compuestos **107** y **108**. Se usó ácido (4-etoxicarbonilfenil)borónico en la etapa de acoplamiento de Suzuki. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto (11,7 mg). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,01 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,08 (q, J = 7,0, 6,1 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 456,2 $[M+H]^+$.

**396**

***Compuesto 112***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**112**)*




*Etapa 1. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo (**C111**)*

Una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S11** (5,7 g, 10,4 mmol), ácido (4-etoxicarbonilfenil)borónico (4 g, 20,6 mmol) y CsF (6,3 g, 41,5 mmol) en DME (120 mL) se purgó con nitrógeno. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,2 g, 1,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó dos veces mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-60 % en heptano). El producto se disolvió en ~100 mL de $CH_2Cl_2$: Se agregó EtOAc (1:1) y luego resina MP-TMT depuradora (1,6 g). La mezcla se agitó con la resina a temperatura ambiente durante la noche, y luego se filtró y se concentró para proporcionar el producto, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional (3,5 g, 59 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,21 - 8,12 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 6,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 2,2 Hz, 5H), 1,53 (s, 9H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,17 (s, 6H). LCMS *m/z* 570,1 $[M+H]^+$. Nota: Se recuperaron 1,3 g de **S11** desyodado en la reacción (33 %).

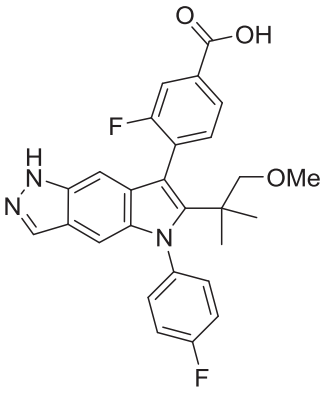
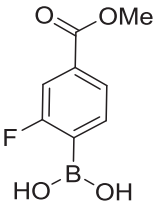
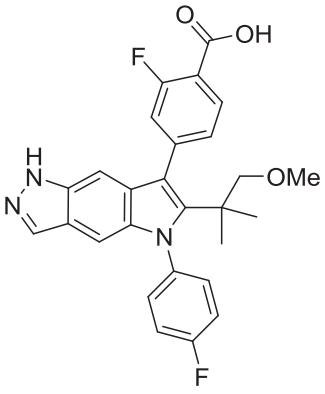
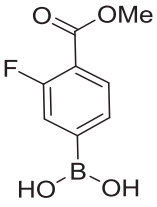
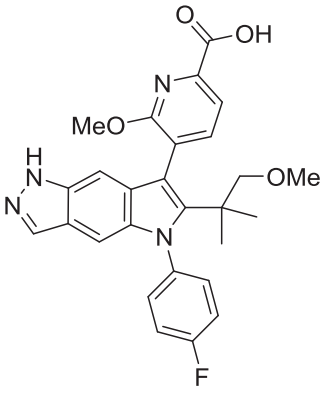
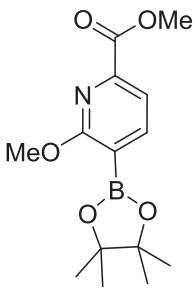
*Etapa 2. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**112**)*

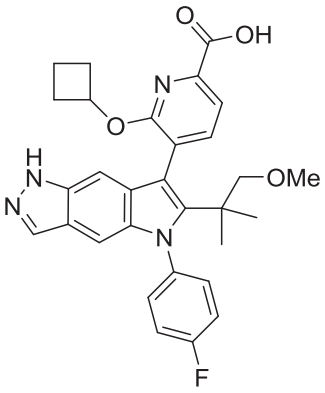
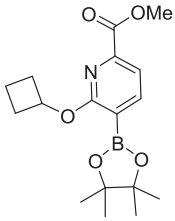
Se agregó NaOH (1,32 mL de 1 M, 1,3 mmol) a una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo **C111** (125 mg, 0,2 mmol) en THF (2,5 mL) y MeOH (1,25 mL). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 45 min. La mezcla bruta se concentró al vacío y se agregó una cantidad mínima de agua. Luego, se agregó HCl (1,32 mL de 1 M, 1,32 mmol) , para formar un precipitado. 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 como un sólido cristalino blanco. (100 mg, 100 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,91 (d, 1H), 12,49 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 6,83 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 458,4 $[M+H]^+$.

***Compuestos 113-116***

Los compuestos **113-116** se prepararon en dos etapas a partir de **S11** y el éster borónico o ácido borónico adecuado mediante acoplamiento de Suzuki seguido por hidrólisis de éster, tal como se describe para la preparación del compuesto **112**. Las modificaciones a estos métodos se indican en la Tabla 9 y las notas al pie que la acompañan. En algunos ejemplos, la reacción de Suzuki se llevó a cabo en presencia de $Pd_2(dba)_3$, SPhos, $K_3PO_4$, en THF-agua a 60 °C. En algunos ejemplos, la reacción se realizó con XPhos Pd G3, $K_3PO_4$ en 1,4-dioxano-agua a 60 °C.

*Tabla 9. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 113-116*

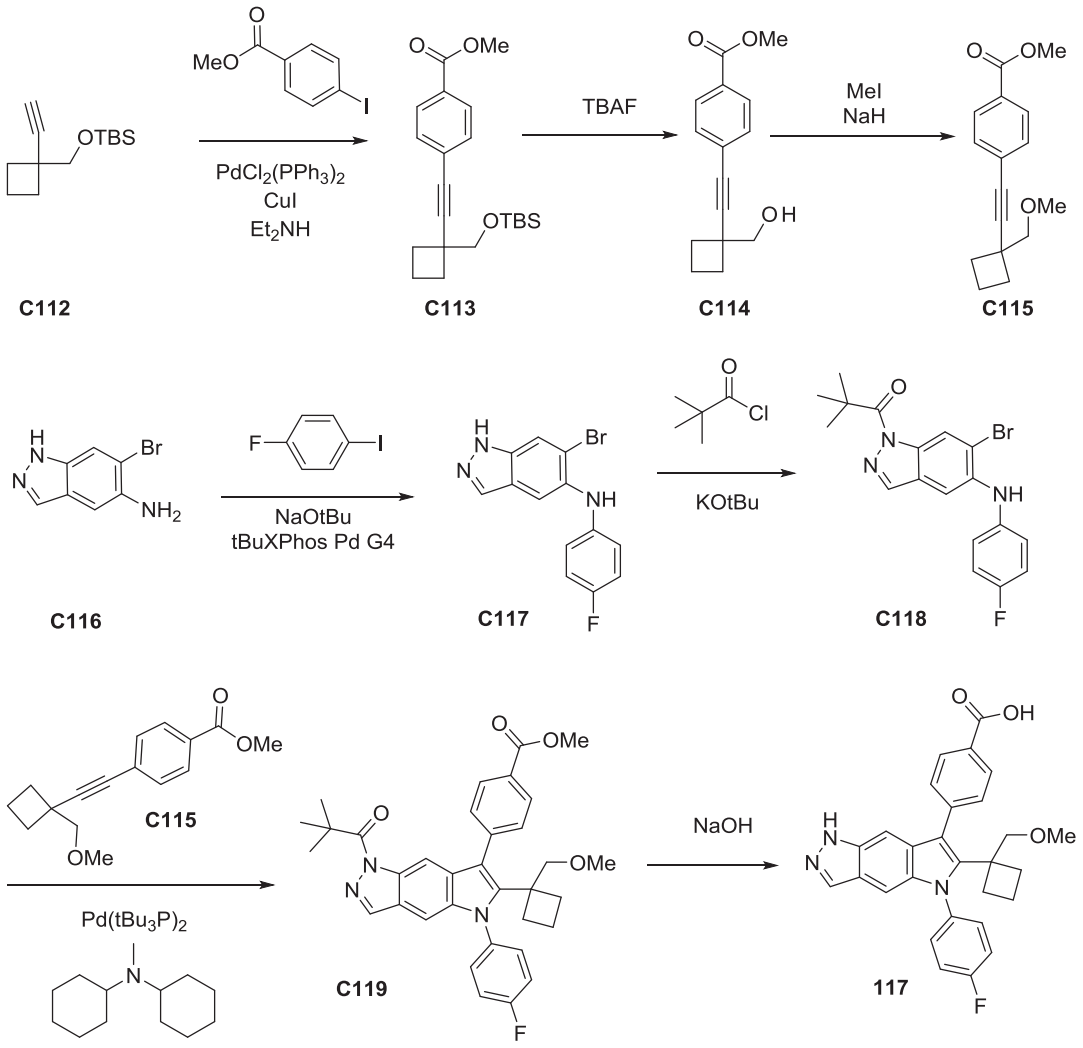
| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***113*** | *Compuesto 112[1,3] de* ***S11***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,33 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 3H), 6,83 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 5H), 1,12 (s, 6H). LCMS *m/z* 476,2 $[M+H]^+$. |
| ***114*** | *Compuesto 112[2,3] de* ***S11***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,03 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1, 4,9 Hz, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 7,31 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,17 - 3,09 (m, 5H), 1,18 (s, 6H). LCMS *m/z* 476,3 $[M+H]^+$. |
| ***115*** | *Compuesto 112[1,3] de* ***S11***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,95 - 7,80 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 7,34 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,14 - 2,97 (m, 5H), 1,13 (d, J = 4,8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 489,4 $[M+H]^+$. |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***116*** | *Compuesto 112*[2,4] *de* ***S11***  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,07 (s, 1H), 12,48 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 6,80 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 5,29 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 1,92 (p, J = 9,9 Hz, 2H), 1,75 - 1,54 (m, 2H), 1,14 (s, 6H). LCMS *m/z* 529,3 $[M+H]^+$. |

1. $Pd_2dba_3$, $K_3PO_4$, SPhos, THF-agua, 60 °C
2. XPhos Pd G3, $K_3PO_4$, 1,4-dioxano-agua, 60 °C
3. 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.
4. 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.

**Compuesto 117**

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-[1-(metoximetil)ciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico* (***117***)




*Etapa 1. Síntesis de 4-[2-[1-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclobutil]etinil] benzoato de metilo (**C113**)*

Una solución de 4-yodobenzoato de metilo (330 mg, 1,26 mmol) en DMF (1,9 mL) se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se agregó terc-butil-[(1-etinilciclobutil)metoxi]-dimetil-silano **C112** (366 mg, 1,63 mmol), dietilamina (405 µL, 3,9 mmol), seguido por $PdCl_2(PPh_3)_2$ (45,9 mg, 0,07 mmol) y CuI (18,1 mg, 0,10 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 90 min en una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se concentró hasta sequedad, seguido por división entre $CH_2Cl_2$ y agua. 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 heptano) proporcionó el producto (423 mg, 92 %). LCMS *m/z* 359,2 $[M+H]^+$.

(***C112*** se sintetizó de acuerdo con el método descrito por Chen, G., Zhang, X., Wei, Y., Tang, X. y Shi, M. (2014), Catalyst-Dependent Divergent Synthesis of Pyrroles from 3-Alkynyl Imine Derivatives: A Noncarbonylative and Carbonylative Approach. *Angew. Chem. Int. Ed*., 53: 8492-8497).

*Etapa 2. Síntesis de 4-[2-[1-(hidroximetil)ciclobutil]etinil]benzoato de metilo (**C114**)*

A una solución de 4-[2-[1-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclobutil]etinil]benzoato de metilo **C113** (150 mgs) en THF (13,6 mL) se le agregó TBAF (410 µL de 1 M, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego, se concentró al vacío. Le mezcla se dividió luego entre $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases, y luego, se concentró al vacío para proporcionar el producto (60 mg, 59 %). LCMS *m/z* 245,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 4-[2-[1-(metoximetil)ciclobutil]etinil]benzoato de metilo **(C115)***

Una solución de 4-[2-[1-(hidroximetil)ciclobutil]etinil]benzoato de metilo **C114** (90 mg, 0,36 mmol) en THF (1,0 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se agregó hidruro de sodio (8,6 mg, 0,36 mmol) y yoduro de metilo (22,5 µL, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó una cantidad adicional de yoduro de metilo (22,5 µL, 0,36 mmol) e hidruro de sodio (8,6 mg, 0,36 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. La mezcla se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. 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 (Eluyente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (423 mg, 92 %). LCMS *m/z* 259,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina **(C117)***

Una solución de 1-fluoro-4-yodo-benceno (1,6 mL, 13,9 mmol), 6-bromo-1H-indazol-5-amina **C116** (2000 mg, 9,4 mmol), NaOtBu (3,9 g, 40,1 mmol), y tBuXPhos Pd G4 (432 mg, 0,48 mmol) en tBuOH (50 mL) se desgasificó con nitrógeno, luego, se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (1,8 g, 62 %). $^1$H NMR (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* 305,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de 1-[6-bromo-5-(4-fluoroanilino)indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C118**)*

A una suspensión de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina **C117** (754 mg, 2,46 mmol) en THF (15 mL) a 1 °C (baño de agua con hielo) se le agregó KOtBu (2,6 mL de 1 M, 2,6 mmol). Después de 10 min, se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (965 µL, 7,84 mmol). La reacción se agitó durante 30 min en baño de enfriamiento. Se agregó una cantidad adicional de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (25 µL) y la mezcla se agitó durante 30 min adicionales. La reacción se inactivó con agua (3 mL), y se agitó durante 5 min, luego, se concentró a presión reducida. La mezcla se dividió entre $CH_2Cl_2$ (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar el producto. (971 mg, 100 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,61 - 8,56 (m,

1H), 8,36 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). LCMS *m/z* 390,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 6: Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-[1-(metoximetil)ciclobutil]pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C119**)*

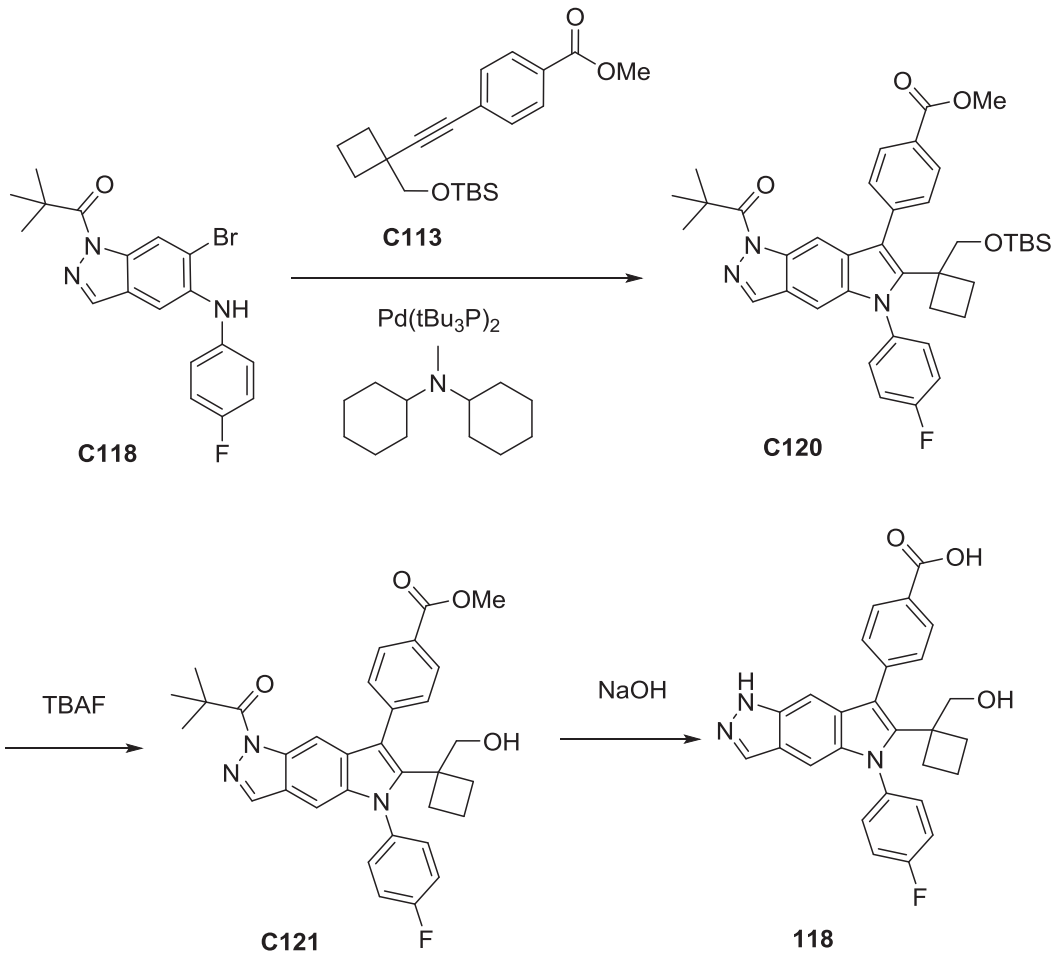
1-[6-bromo-5-(4-fluoroanilino)indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C118** (40 mg, 0,10 mmol), 4-[2-[1-(metoximetil)ciclobutil]etinil]benzoato de metilo (39,2 mg, 0,15 mmol) y $Pd(PtBu_3)_4$ (2,5 mg, 0,005 mmol) se combinaron en un vial en atmósfera de nitrógeno. Se agregó 1,4-dioxano (506 µL) y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (54,1 µL, 0,25 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con $NH_4Cl$ y se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. 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 0-30 % en heptano) proporcionó el producto (27 mg, 44 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,36 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). LCMS *m/z* 568,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 7. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-[1-(metoximetil)ciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**117**)*

Se agregó NaOH (215 µL de 1 M, 0,22 mmol) a una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-[1-(metoximetil)ciclobutil]pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C119** (27 mg, 0,05 mmol) en THF (611 µL) y MeOH (252 µL). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 50 °C durante 30 min, y luego se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: MeCN en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto deseado (8,5 mg, 37 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,00 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 3H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,08 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 4H). LCMS *m/z* 470,2 $[M+H]^+$.

### *Compuesto 118*

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico*




*(**118**)*

*Etapa 1. Síntesis de 4-[6-[1-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclobutil]-1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato **(C120)***

A una mezcla de 1-[6-bromo-5-(4-fluoroanilino)indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C118** (60 mg, 0,15 mmol), 4-[2-[1-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclobutil]etinil]benzoato de metilo (93 mg, 0,26 mmol) **(C113)**, y Pd(*t*$Bu_3P)_2$ (3,8 mg, 0,007 mmol), en atmósfera de nitrógeno, se le agregó 1,4-dioxano (760 µL) y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (81,4 µL, 0,3 mmol). Se permitió que la mezcla se agitara a 110 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con $NH_4Cl$ y se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. 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 0-30 % en heptano) proporcionó el producto (124 mg, 33 %). LCMS *m/z* 668,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 2: Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-[1-(hidroximetil)ciclobutil]pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato **(C121)***

Se agregó TBAF (185 µL de 1 M, 0,19 mmol) a una solución de 4-[6-[1-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclobutil]-1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C120** (124 mg, 0,19 mmol) en THF (6,1 mL). Se permitió que la

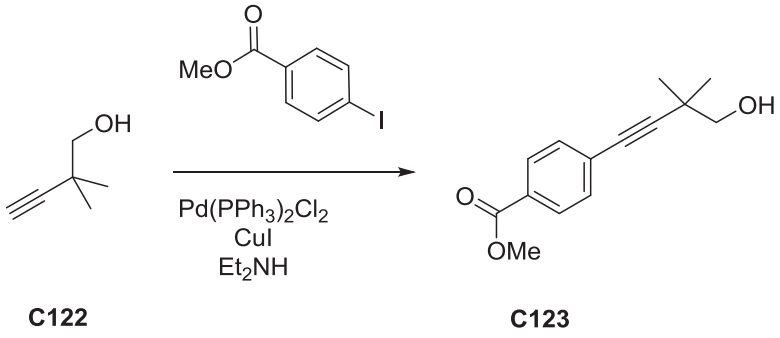
mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar el producto (97 mg, 94 %). LCMS *m/z* 554,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 3: Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**118**)*

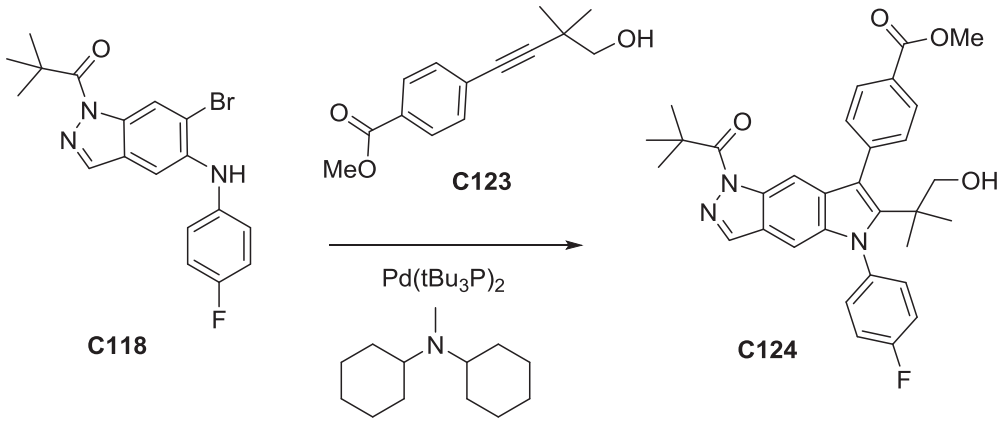
Se agregó NaOH (221 µL de 1 M, 0,22 mmol) a una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-[1-(hidroximetil)ciclobutil]pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (27 mg, 0,05 mmol) en THF (611 µL) y MeOH (252 µL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min, y luego se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: MeCN en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto (8,2 mg, 35 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,97 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 3H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,34 - 5,26 (m, 1H), 3,81 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,55 - 1,44 (m, 4H). LCMS *m/z* 456,1 $[M+H]^+$.

***Compuesto 119***

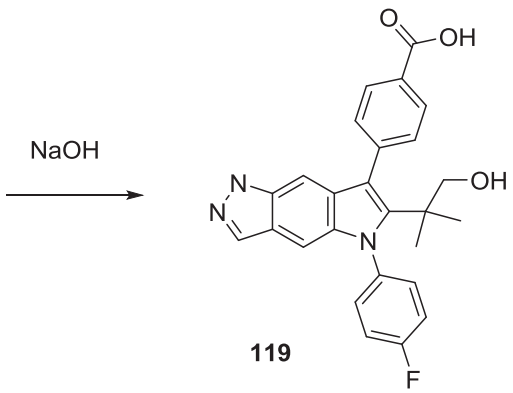
*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**119**)*




**C122** **C123**




**C118** **C123** **C124**




**119**

*Etapa 1. Síntesis de 4-(4-hidroxi-3,3-dimetil-but-1-inil)benzoato de metilo **(C123)***

Una solución de 2,2-dimetilbut-3-in-1-ol **C122** (1 g, 10,2 mmol) y 4-yodobenzoato de metilo (4,0 g, 15,3 mmol) en $NEt_3$ (10 mL) y 1,4-dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. Se agregó CuI (194 mg, 1,0 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (453 mg, 0,65 mmol), y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida y se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La capa

orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (1,49 g, 58 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,02 - 7,95 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,54 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H). LCMS *m/z* 233,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato **(C124)***

A una mezcla de 1-[6-bromo-5-(4-fluoroanilino)indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (80 mg, 0,21 mmol) **C118**, 4-(4-hidroxi-3,3-dimetil-but-1-inil)benzoato (71 mg, 0,31 mmol) y Pd(*t*$Bu_3P)_2$ de metilo (5,1 mg, 0,01 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le agregó 1,4-dioxano (1,0 mL), seguido por N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (109 µL, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. Luego, la reacción se inactivó con $NH_4Cl$ y se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (124 mg, 33 %). LCMS *m/z* 542,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-[1-(hidroximetil)ciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**119**)*

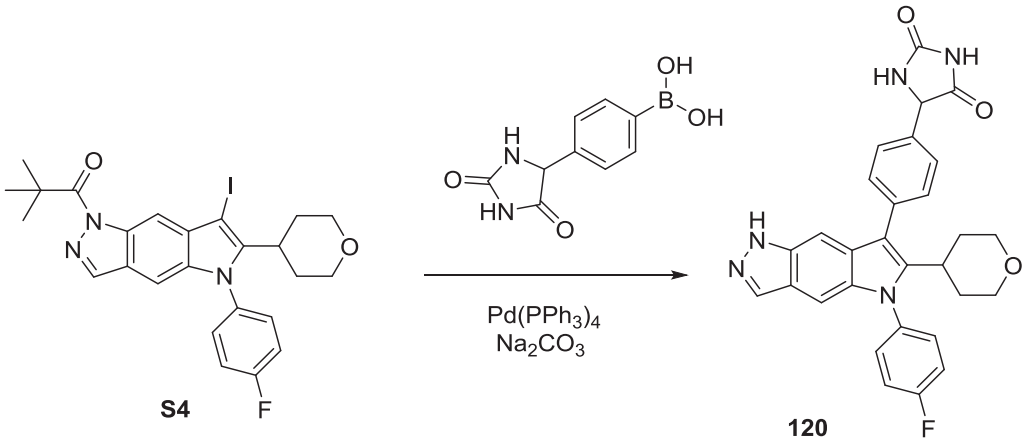
Se agregó NaOH (226 µL de 1 M, 0,23 mmol) a una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato **C124** (30 mg, 0,05 mmol) en THF (609 µL) y MeOH (252 µL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min, luego, se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Eluyente: MeCN en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto. (15,0 mg, 64 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,99 (s, 1H), 12,47 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 4H), 7,47 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 4,79 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 1,02 (s, 6H). LCMS *m/z* 444,1 $[M+H]^+$.

**407**

***Compuesto 120***

*5-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]imidazolidina-2,4-diona*

***(120)***



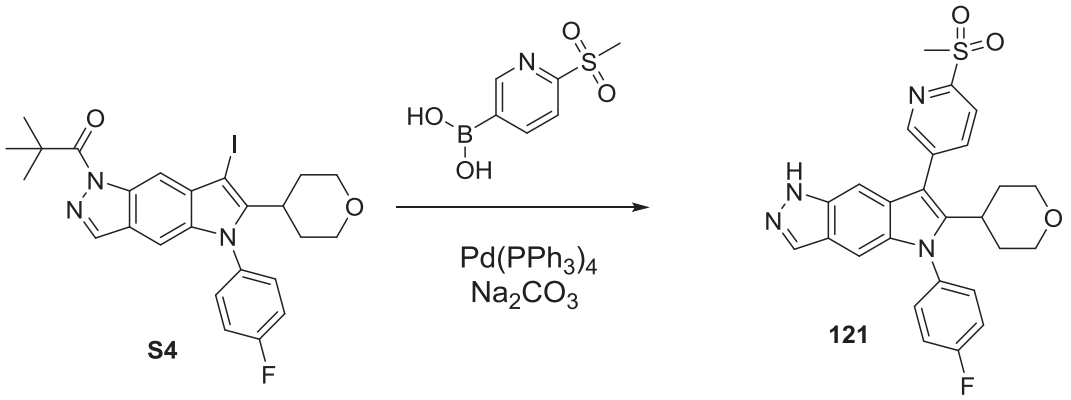

*Síntesis de 5-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]imidazolidina-2,4-diona **(120)***

Una solución de $Na_2CO_3$ (225 µL de 2 M, 0,5 mmol) se agregó a una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S4** (100 mg, 0,18 mmol), ácido [4-(2,5-dioxoimidazolidin-4-,l)fenil]borónico (50 mg, 0,23 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0,009 mmol), que se disolvió en 1,4-dioxano (750 µL) y DMF (750 µL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h, y luego, se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Columna: columna C18 Waters Sunfire 30 x150 mm, 5 micrómetros. Gradiente: MeCN al 10-100 % en $H_2O$ con TFA al 0,1 %) proporcionó el producto (3,2 mg, 3 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,55 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,73 (d, J = 11,0 Hz, 2H, superposición del solvente), 3,17 - 3,04 (m, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 1H), 1,67 (s, 4H). LCMS *m/z* 510,2 $[M+H]^+$.

**408**

***Compuesto 121***

*5-(4-fluorofenil)-7-(6-metilsulfonil-3-piridil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**121**)*



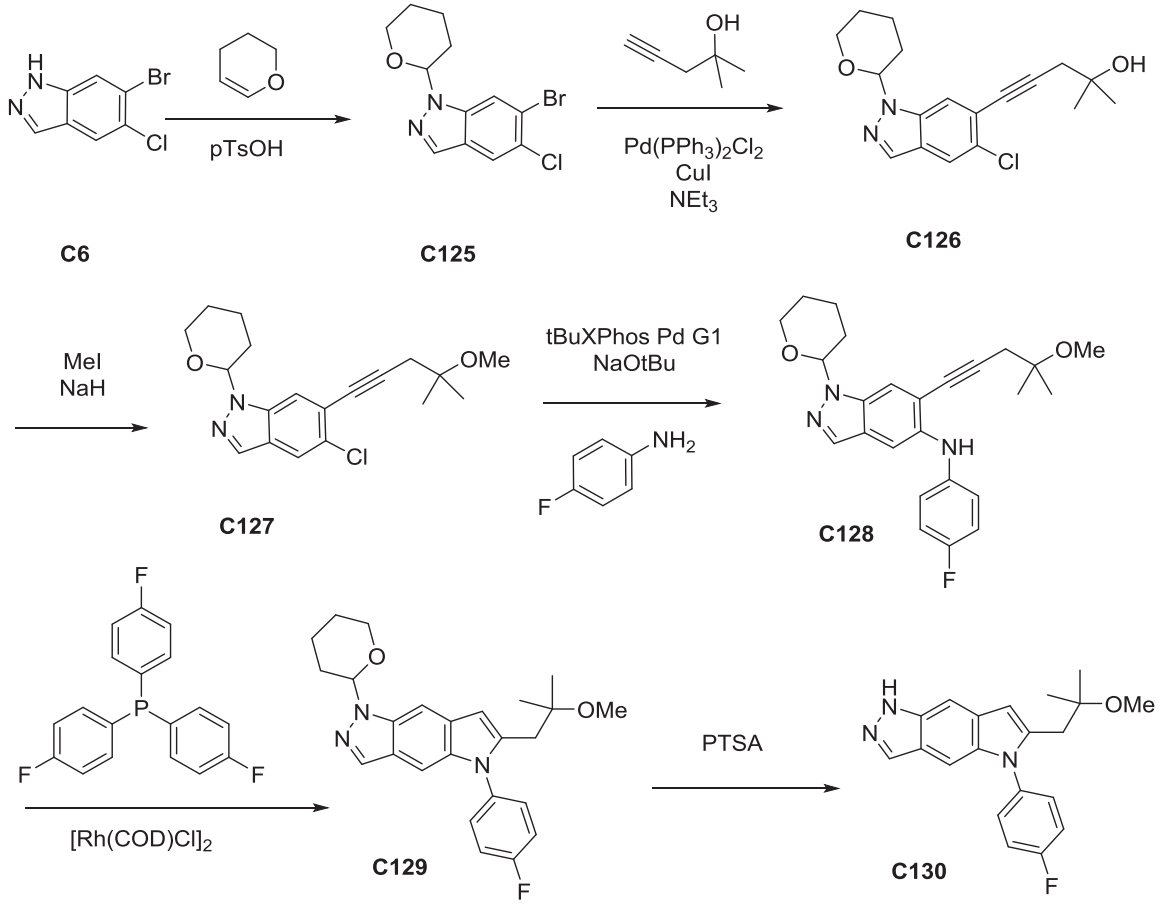

*5-(4-fluorofenil)-7-(6-metilsulfonil-3-piridil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**121**)*

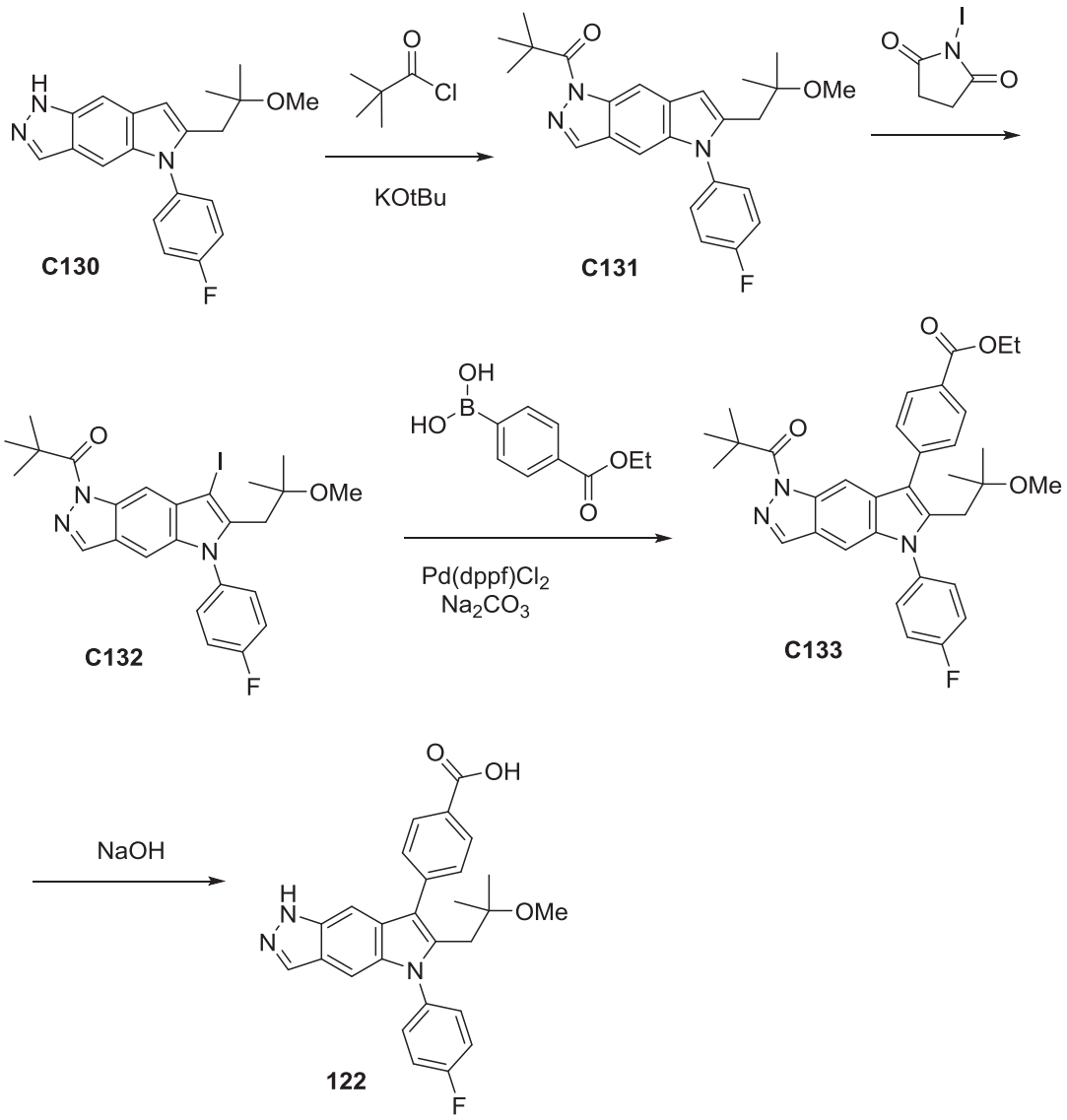
Una solución de $Na_2CO_3$ (450 µL of 2 M, 0,9 mmol) se agregó a una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S4** (200 mg, 0,36 mmol), ácido (6-metilsulfonil-3-piridil)borónico (88 mg, 0,44 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg, 0,018 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) y DMF (1,5 mL). La reacción se agitó a 160 °C durante 1 h, luego, se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases, y se concentró hasta sequedad al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Gradiente: acetonitrilo al 0-40 % en agua con un modificador de ácido fórmico) proporcionó el producto (69 mg, 39 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,66 (s, 1H), 8,95 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,53 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,14 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,02 (m, 1H), 1,72 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,63 (m, 2H). LCMS *m/z* 491,1 $[M+H]^+$.

***Compuesto 122***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico*

***(122)***






*Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol **(C125)***

A una suspensión de 6-bromo-5-cloro-1H-indazol **C6** (25 g, 100,4 mmol) y 3,4-dihidro-2H-piran (28 mL, 306,9 mmol) en $CH_2Cl_2$ (300 mL) Se le agregó monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (1,8 g, 9,46 mmol). Se permitió que la reacción se agitara a 50 °C durante 1 h. La reacción se lavó con $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano (x 3). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 0-30 % en heptano) proporcionó el producto (30,8 g, 97 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,87 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 5,59 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,08 - 3,86 (m, 1H), 3,77 - 3,49 (m, 1H), 2,52 - 2,29 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,82 - 1,53 (m, 3H). LCMS *m/z* 315,0 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. 5-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il)-2-metil-pent-4-in-2-ol **(C126)***

A una solución de 6-bromo-5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol **C125** (400 mg, 1,27 mmol), 2-metilpent-4-in-2-ol (124 mg, 1,26 mmol), y $Et_3N$ (3,3 mL) en 1,4-dioxano (3,2 mL) se purgó

con nitrógeno. Se agregó CuI (24,1 mg, 0,13 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (56 mg, 0,08 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (264 mg, 59 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,94 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 5,67 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,56 - 2,45 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 3H), 1,80 - 1,61 (m, 3H), 1,43 (s, 6H). LCMS *m/z* 333,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 5-cloro-6-(4-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol **(C127)***

A una solución de 5-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il)-2-metil-pent-4-in-2-ol **C126** (720 mg, 2,0 mmol) en THF (9,7 mL) a 0 °C se le agregó NaH (135 mg de 60 % p/p, 3,38 mmol). La reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Al enfriarse hasta 0 °C, se agregó yoduro de metilo (187 µL, 3,0 mmol). La reacción se entibió hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. Se agregó una cantidad adicional de NaH (135 mg de 60 % p/p, 3,34 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, y luego se agregó una cantidad adicional de yoduro de metilo (187 µL, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (566 mg, 81 %). LCMS *m/z* 347,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de N-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-5-amina **(C128)***

Una solución de cloro-6-(4-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol **C127** (566 mg, 1,63 mmol), NaOtBu (465 mg, 4,84 mmol), y 4-fluoroanilina (271 mg, 2,44 mmol) en tBuOH (7,3 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se agregó tBuXPhos Pd G1 (154 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h, y luego se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (530 mg, 77 %). LCMS *m/z* 422,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-f]indazol **(C129)***

Una mezcla de N-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-5-amina **C128** (530 mg, 1,26 mmol), tris(4-fluorofenil)fosfano (92,8 mg, 0,3 mmol), y $[Rh(COD)Cl]_2$ (29,3 mg, 0,06 mmol) se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se agregó DMF (5,3 mL) y la solución se desgasificó. Se permitió que la reacción se agitara a 100 °C durante 24 h, luego, se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se pasó a través de un

separador de fases y se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (314 mg, 59 %). LCMS *m/z* 422,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 6. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol* ***(C130)***

A una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-f]indazol **C129** (314 mg, 0,75 mmol) en MeOH (3,1 mL), EtOAc (3,1 mL) y $H_2O$ (1,5 mL) se le agregó monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (638 µL, 3,6 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h, luego, se dividió entre $CH_2Cl_2$ y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto (265 mg, 106 %). LCMS *m/z* 338,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 7. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona* ***(C131)***

A una solución de 5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **C130** (233 mg, 0,69 mmol) en THF (5,2 mL) a 0 °C se le agregó KOtBu (171 mg, 1,5 mmol). Después de agitarse durante 10 min, se agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (329 µL, 2,67 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (231 mg, 56 %). LCMS *m/z* 422,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 8. Síntesis de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(2-metoxi-2-metil-propil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona* ***(C132)***

Se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (118 mg, 0,5 mmol) en partes a una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C131** (231 mg, 0,38 mmol) en $CH_2Cl_2$ (1,6 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Luego, la mezcla se lavó con $Na_2SO_3$ (1 M). La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar el producto (165 mg, 79 %). LCMS *m/z* 548,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 9. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo* ***(C133)***

1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(2-metoxi-2-metil-propil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C132** (50 mg, 0,09 mmol), ácido (4-etoxicarbonilfenil)borónico (34,9 mg, 0,18 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (3,4 mg, 0,004 mmol) se combinaron en un matraz y se purgaron con nitrógeno. Se agregó 1,4-dioxano (302 µL) y carbonato de sodio (139 µL de 2 M, 0,28 mmol) y la reacción se agitó a 95 °C durante 1 h. Luego, la mezcla se dividió entre $CH_2Cl_2$ y agua. La capa orgánica se separó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (16 mg, 17 %). LCMS *m/z* 570,2 $[M+H]^+$.

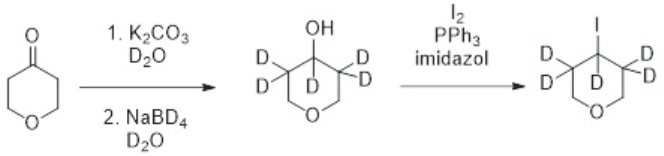
*Etapa 10. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**122**)*

A una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo **C133** (12 mg, 0,019 mmol), en THF (244 µL) y MeOH (101 µL) se le agregó a NaOH (86,0 µL de 1 M, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. El solvente se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Gradiente: MeCN en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto deseado (5,5 mg, 62 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,01 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 0,67 (s, 6H). (16 mg, 17 %). LCMS *m/z* 458,2 $[M+H]^+$.

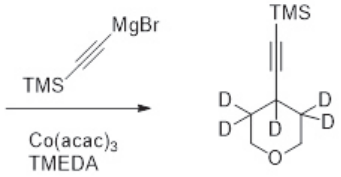
**414**

***Compuesto 123***

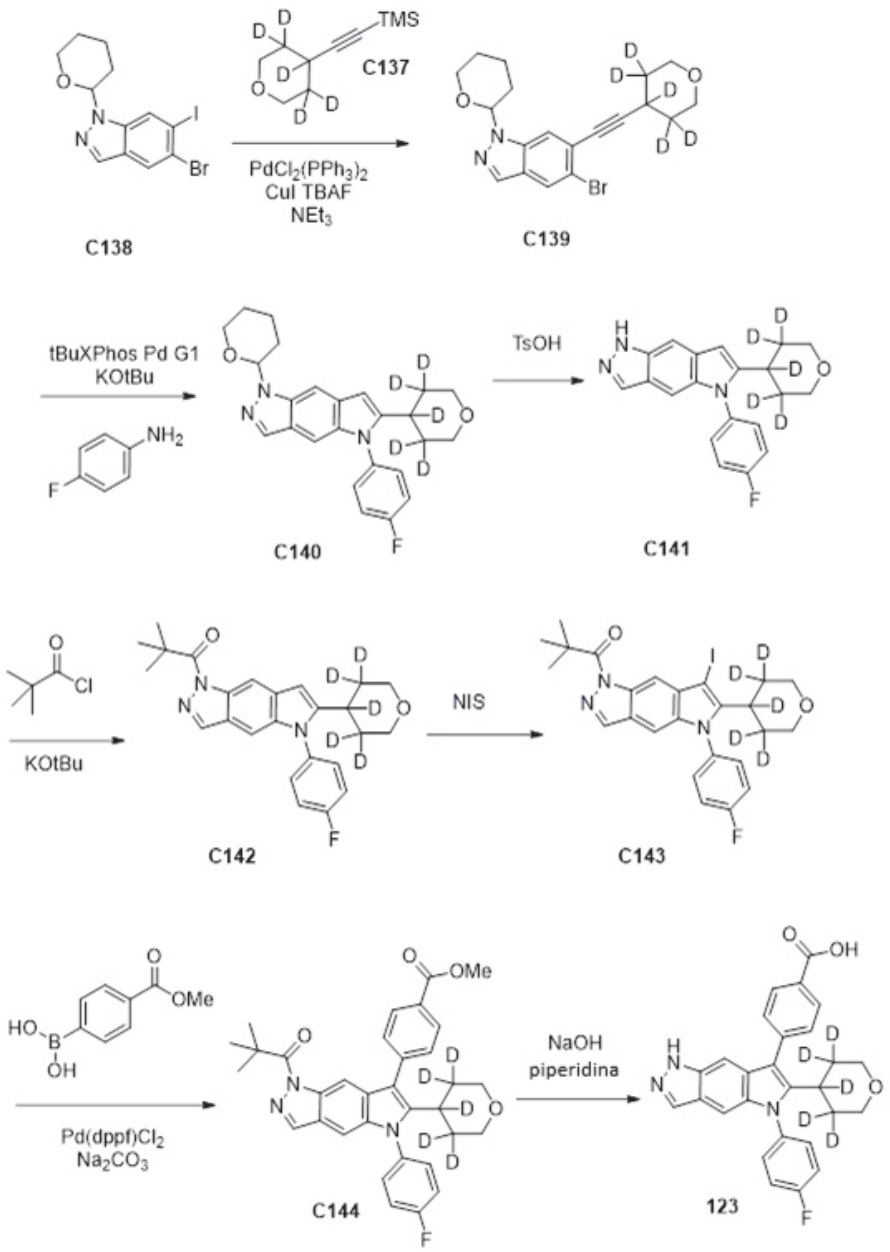
*Ácido 4-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il-3,3,4,5,5-d5)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (**123**)*




C134 C135 C136




C137




*Etapa 1. Síntesis de Tetrahidro-2H-piran-3,3,4,5,5-$d_5$-4-ol* **(C135)**

Tetrahidro-4*H*-piran-4-ona **C134** (50,0 g, 499 mmol) se disolvió en $D_2O$ (1 L, 99,8 % D) y se agregó $K_2CO_3$ (6,90 g, 49,9 mmol). La mezcla se agitó durante 21 h y la solución obtenida se usó como tal en la siguiente etapa. $^1$H NMR (300 MHz, $D_2O$) δ 4,05 (s, 3H), 3,78 (s, 1H).

Se agregó $NaBD_4$ (6,27 g, 150 mmol) en partes durante 15 min a una solución de tetrahidro-4*H*-piran-4-ona-3,3,5,5-$d_4$ (52,0 g, 499 mmol) en $D_2O$ (1 L) a 10 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se inactivó con DCl al 35 % en $D_2O$ (20 mL) y se concentró. El residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$ (300 mL), se secó en $Na_2SO_4$, se filtró (filtro de vidrio sinterizado; se lavó con $CH_2Cl_2$) y se concentró para proporcionar el producto como un aceite amarillo pálido que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional (46 g, 86 % de rendimiento). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,95 (d, *J*= 11,7 Hz, 1H),

3,43 (d, *J*= 11,8 Hz, 1H).

*Etapa 2. Síntesis de 4-yodotetrahidro-2H-piran-3,3,4,5,5-$d_5$* **(C136).**

Tetrahidro-2*H*-piran-3,3,4,5,5-$d_5$-4-ol **C135** (92,7 g, 865,1 mmol) se disolvió en $CH_2Cl_2$ (1,5 L) y se agregó $PPh_3$ (249,6 g, 951,6 mmol) y 1*H*-imidazol (64,8 g, 951,6 mmol) (solución transparente de color amarillo pálido). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se agregó $I_2$ (230,5 g, 908,3 mmol) en 8 partes a 0 °C durante 1 h (suspensión anaranjada). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se inactivó con $H_2O$ y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_5$ al 10 % (2 × 200 mL), $H_2O$ (200 mL), se secó en $Na_2SO_4$ y se concentró. El residuo sólido amarillo pálido se purificó mediante destilación (producto líquido atrapado en los sólidos, que se fundió a temperaturas altas). El producto se destiló a 70-77 °C para proporcionar el producto como un líquido incoloro (110,7 g, 59 % de rendimiento),

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,81 (d, *J*= 11,8 Hz, 1H), 3,51 (d, *J*= 11,6 Hz, 1H).

*Etapa 3. Síntesis de Trimetil((tetrahidro-2H-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)etinil)silano (**C137**)*

Etiniltrimetilsilano (31,0 g, 44,6 mL, 315,6 mmol) se disolvió en THF (250 mL) y se agregó EtMgBr (3 M, 40,0 g, 99,9 mL, 299,8 mmol) lentamente por goteo mientras se enfriaba en un baño de agua. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, lo que proporcionó una solución marrón. A un matraz que contenía 4-yodotetrahidro-2*H*-piran-3,3,4,5,5-$d_5$ **C136** (41,0 g, 188,9 mmol) en THF (100 mL) enfriado en un baño de agua con hielo, se le agregó TMEDA (32,9 g, 42,4 mL, 283,3 mmol) y cobalto(III) (*Z*)-4-oxopent-2-en-2-olato (7,4 g, 20,8 mmol). Se agregó bromuro de ((trimetilsilil)etinil)-magnesio (60,9 g, 302,2 mmol, todavía a ~50 °C) por goteo durante 20 min mientras que la mezcla se enfriaba en un baño de agua con hielo. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con ácido cítrico acuoso 1 M (300 mL) mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se agregó TBME y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso 1 M (200 mL) y salmuera, se secó en $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró hasta un aceite negro que contenía algunos sólidos (48,3 g). El producto bruto se disolvió en $CH_2Cl_2$ y se agitó con carbón durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, se lavó con $CH_2Cl_2$ (x 4), y se concentró para proporcionar un aceite negro (43,77 g). La purificación mediante destilación (Calentamiento a 125-150 °C; temperatura de vapor a 72-84 °C; presión a 17-21 mbar) proporcionó el producto como un aceite amarillo: 21,6 g (61 % de rendimiento). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,87 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,47 (d, *J*= 11,6 Hz, 1H), 0,15 (s, 5H).

*Etapa 4. Síntesis de 5-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)etinil)-1H-indazol (**C139**).*

En atmósfera de $N_2$, trimetil((tetrahidro-2*H*-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)etinil)silano **C137** (27,6 g, 147,4 mmol) y 5-bromo-6-yodo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol **C138** (50,0 g, 122,8 mmol) se disolvieron en agua (4,4 mL, 245,7 mmol), 1,4-dioxano (370 mL) y $Et_3N$ (261 g, 358 mL, 2579,5 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla vigorosamente durante 30

min. Se agregó CuI (93,6 mg, 491,3 µmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (344,9 mg, 491,3 µmol) y TBAF (3,8 g, 14,7 mL, 14,7 mmol) mientras se desgasificaba. La mezcla de reacción se desgasificó con gas nitrógeno durante 5 min adicionales y se agitó a temperatura ambiente (suspensión marrón). Después de 4 h y 20 min, le mezcla de reacción se filtró (se retiró el sólido amarillo), se lavó con THF (4× 90 mL) y se concentró. El producto bruto (aceite viscoso negro) se disolvió en MeOH (200 mL) y $H_2O$ (1 L). Un aceite negro viscoso se precipitó junto con una fina emulsión y la mezcla se dejó reposar para que se asentara durante la noche. La mezcla de $H_2O$/MeOH se decantó y el aceite negro restante con el sólido anaranjado se disolvió en $CH_2Cl_2$ (300 mL) y se secó en $Na_2SO_4$. La mezcla se filtró, se lavó con $CH_2Cl_2$ (4 × 80 mL) y se concentró para proporcionar un aceite negro (58,7 g). La cromatografía en gel de sílice (Gradiente:EtOAc al 0-30 %/heptanos), proporcionó un sólido anaranjado (40,8 g) que se disolvió en EtOAc (170 mL) y se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante la noche. Se recolectó un sólido blanco mediante filtración, se lavó con EtOAc (50 mL), TBME (2×75 mL), y heptanos (2×100 mL), y luego se secó al vacío a 50 °C. 30,71 g (63,4 % de rendimiento). El agua madre se concentró (sólido anaranjado 9,9 g), se disolvió en EtOAc (50 mL) a reflujo y luego se agregó TBME (50 mL) y heptanos (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana, se filtró y se lavó con TBME (4 × 30 mL). El secado al vacío a 50 °C proporcionó el producto como un sólido blancuzco (6,2 g, 13 % de rendimiento).

Rendimiento total: 36,9 g (76 % de rendimiento). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,67 (dd, *J*= 9,2, 2,7 Hz, 1H), 4,01 (d, *J*= 11,7 Hz, 3H), 3,75 (ddd, *J*= 12,8, 10,0, 3,4 Hz, 1H), 3,61 (d, *J*= 11,6 Hz, 2H), 2,61–2,43 (m, 1H), 2,19–2,01 (m, 2H), 1,80–1,63 (m, 3H).

*Etapa 5. Síntesis de 5-(4-Fluoro-3-metilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol* ***(C140)***

Una mezcla de 5-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)etinil)-1*H*-indazol **C139** (42,7 g, 108,3 mmol), *t*BuXPhos Pd G1 (4,3 g, 5,4 mmol) y *t*BuXPhos (459,7 mg, 1,1 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (110 mL) y *t*BuOH (330 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante 30 min. Se agregó 4-fluoroanilina (18,5 g, 15,4 mL, 162,4 mmol) y KOtBu (36,4 g, 324,8 mmol) (se observó exotermia de 62 a 80 °C; suspensión marrón) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión durante 10 min adicionales. La mezcla de reacción se agitó a 73-75 °C durante ~3 h. Se agregó agua (300 mL), $NH_4Cl$ (150 mL) saturado acuoso y $CH_2Cl_2$ (300 mL) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2×300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NH_4Cl$ saturado acuoso (2×100 mL), se secaron en $Na_2SO_4$ y se concentraron hasta un sólido marrón (61,4 g). El producto bruto se disolvió en $CH_2Cl_2$ (450 mL) y se agitó con carbón (22 g) y SiliaMetS-DMT (8 g) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite® y se lavó con $CH_2Cl_2$ (4×80

mL), lo que proporcionó una solución de color marrón amarillento, que se concentró hasta un sólido marrón, 43,6 g. El producto bruto se disolvió en $CH_2Cl_2$ (60 mL) y se agregó *i*PrOH (350 mL). Se retiró el $CH_2Cl_2$ a presión reducida, lo que dio como resultado una fuerte precipitación. Se agregó TBME (100 mL) y la suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se recolectó un sólido amarillo mediante filtración, se lavó con *i*PrOH (3×50 mL) y se secó al vacío a 50 °C, lo que proporcionó el producto (26,7 g, 58 % de rendimiento). El agua madre se concentró hasta alrededor de 120 mL y se permitió que se agitara durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con *i*PrOH (3×40 mL) y TBME (2×40 mL). El secado al vacío a 50 °C proporcionó un producto adicional como un sólido beige, 2,25 g (4,9 % de rendimiento). Rendimiento total: 28,95 g (63 % de rendimiento). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42–7,22 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,76 (dd, *J*= 9,3, 2,6 Hz, 1H), 4,15–3,91 (m, 3H), 3,85–3,69 (m, 1H), 3,34 (d, J= 11,6 Hz, 2H), 2,75–2,51 (m, 1H), 2,14 (dd, J= 21,8, 10,5 Hz, 2H), 1,93–1,61 (m, 3H).

*Etapa 6. Síntesis de 5-(4-Fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol·pTsOH (**C141**)*

5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)-1,5-dihidropirrolo[2,3-*f*]indazol **C140** (67,9 g, 160 mmol) se suspendió en MeOH (600 mL), EtOAc (600 mL) y $H_2O$ (300 mL). Se agregó TsOH·$H_2O$ (152 g, 800 mmol) y la mezcla, una suspensión amarilla, se agitó a 55 ± 5 °C durante 1 h (el color cambia a negro-marrón). La conversión completa se determinó mediante HPLC. La mezcla de reacción se concentró hasta un sólido amarillo, se suspendió en $H_2O$ (~1,4 L), se agitó durante 10 min, se filtró, y se lavó con $H_2O$ (3×200 mL). El sólido amarillo húmedo obtenido se suspendió en 1,75 L de $H_2O$ con 5,5 mL de NaOH (10 M) agregado y se agitó durante 45 min (pH > 12). La suspensión se filtró, se lavó con $H_2O$ (4×150 mL) y heptanos (2 × 150 mL), y se secó al vacío a 50 °C durante 3,45 h para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido: 77,2 g (97,6 % de rendimiento).

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 7,95–7,83 (m, 3H), 7,8 - 7,26 (m, 5H), 7,17 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,98 (d, *J*= 11,7 Hz, 2H), 3,33 (d, *J*= 11,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H).

*Etapa 7. 1-(5-(4-Fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**C142**)*

5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)-1-tosil-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol **C141** (77,2 g, 156,09 mmol) se suspendió en THF (1,60 L) y se enfrió hasta 8 °C (baño de hielo). Se agregó KOtBu (43,79 g, 390,2 mmol) y se agitó durante 5 min (exotermia pequeña a 14 °C, suspensión marrón). A 10 °C, se agregó cloruro de pivaloilo (75,3 g, 76,8 mL, 624,3 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó a 10-20 °C durante 15 min, luego, se entibió hasta temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se inactivó con agua, EtOAc, y $NaHCO_3$ saturado acuoso. Las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (3×100 mL), se secó en $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró hasta un sólido marrón

amarillento. El producto bruto se suspendió a reflujo en EtOH (400 mL) y se agregó $H_2O$ (800 mL). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación, y el sólido se filtró, luego se lavó con $H_2O$ (150 mL, filtrado amarillo) y heptanos (200 mL, filtrado anaranjado oscuro). El producto húmedo (85 gramos) se disolvió en $CH_2Cl_2$ (1 L), se lavó con salmuera (100 mL) y se secó en $Na_2SO_4$ para proporcionar el producto (58,6 g, 88 %). $^1$H NMR (299 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,45–7,23 (m, 4H), 7,18 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 3,98 (d, J= 11,6 Hz, 2H), 3,33 (d, J= 11,6 Hz, 2H), 1,58 (d, J= 1,2 Hz, 9H).

*Etapa 8. 1-(5-(4-Fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**C143**)*

Una solución de 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)pirrolo[2,3-*f*]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona **C142** (58,6 g, 138 mmol) en $CH_2Cl_2$ (750 mL) (solución marrón oscuro) se trató con N-yodosuccinimida (34,2 g, 1,1 eq, 152 mmol) durante 40 min (suspensión anaranjada). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se lavó con agua (2×150 mL), $Na_2S_2O_5$ acuoso al 10 % (200 mL) y sal muera (100 mL) y se secó en $Na_2SO_4$ y se concentró para proporcionar 76 gramos del producto. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: $CH_2Cl_2$, luego, un gradiente de EtOAc al 1-5 % en $CH_2Cl_2$) proporcionó el producto como un sólido blancuzco. 1-(5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)pirrolo[2,3-*f*]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (66,0 g, 86,9 % de rendimiento) $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,38–7,27 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 4,01 (d, *J*= 11,7 Hz, 2H), 3,34 (d, *J*= 11,6 Hz, 2H), 1,59 (s, 9H). $^{19}$F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -110,96.

*Etapa 9. 4-(5-(4-Fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato (**C144**)*

Una mezcla de ácido 1-(5-(4-Fluorofenil)-7-yodo-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)pirrolo[2,3-*f*]indazol-1(5*H*)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona **C143** (56,9 g, 0,10 mol) y (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (31 g, 1,7 eq, 0,17 mol) se suspendió en 1,4-dioxano (750 mL) (suspensión amarilla) y se purgó con nitrógeno durante 30 min. Se agregó $Na_2CO_3$ acuoso 2 M (0,18 L, 3,6 eq, 0,36 mol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min adicionales. Se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (4,0 g, 0,05 eq, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 60 min a 60-65 °C (suspensión roja oscura). La mezcla se concentró, se agregó agua (500 mL) y la mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2×200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL) y se enjuagaron en su tapón de gel de sílice. El producto se eluyó adicionalmente del tapón de sílice con EtOAc al 10 % en $CH_2Cl_2$. Las fracciones del producto se concentraron hasta ~1 L. Se agregó resina depuradora (25 g, SiliaMetS DMT, 40-63 µm, 60 Å) a la mezcla y se agitó durante 1 h. Luego, la mezcla se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 1-3 % en $CH_2Cl_2$) proporcionó el producto como un sólido blanco (49,1 g, 88 % de rendimiento). 4-(5-(4-

fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)-1,5-dihidropirrolo[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoato de metilo.

$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 8,22–8,12 (m, 2H), 8,04 (d, *J*= 0,7 Hz, 1H),7,56 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,43 (ddt, *J*= 8,1, 5,3, 2,7 Hz, 2H), 7,38–7,26 (m, 2H), 7,09 (d, *J*= 1,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (d, *J*= 11,6 Hz, 2H), 3,18 (d, *J*= 11,6 Hz, 2H), 1,54 (s, 9H).

*Etapa 10. Ácido 4-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (**123**)*

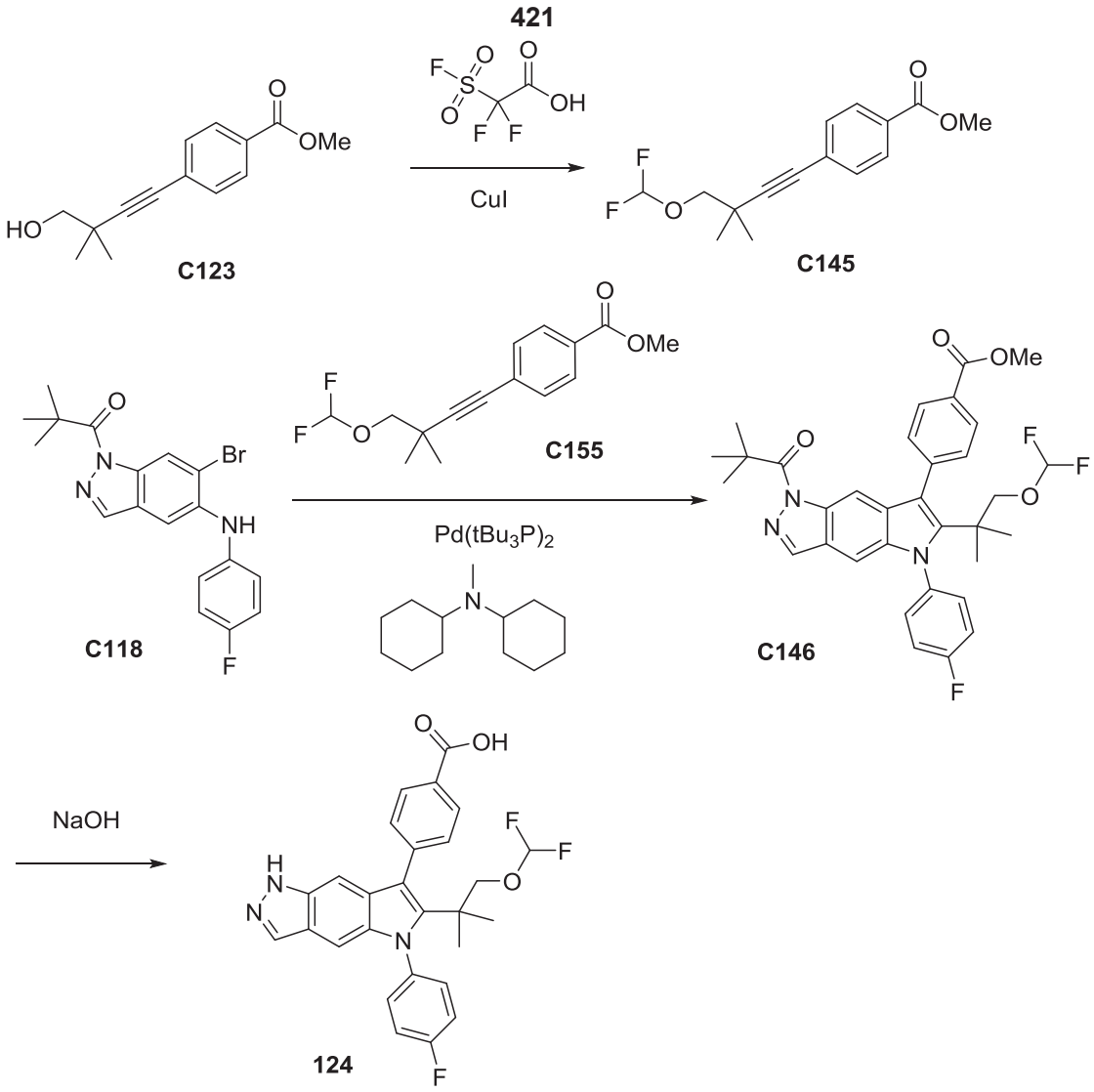
A una solución de 4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)-1,5-dihidropirrolo[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoato de metilo **C144** (21,0 g, 37,6 mmol) disuelta en THF (200 mL) y MeOH (100 mL) se le agregó NaOH acuoso 2 M (75,2 mL, 4 eq, 150 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 1 h. Los solventes orgánicos se evaporaron, el residuo se diluyó con agua (350 mL) y se lavó con EtOAc (2×150 mL). La solución acuosa se acidificó con HCl acuoso 3 N hasta pH 1 y el precipitado se absorbió en EtOAc/MeOH (97:3). La capa orgánica se lavó con salmuera (150 mL), se secó en $Na_2SO_4$ y se concentró. El residuo se sometió a reflujo en $CH_3CN$ (200 mL) y se agitó durante 30 min. El sólido se filtró después de enfriarse hasta temperatura ambiente, y luego se secó al vacío. El material se absorbió parcialmente IPA a reflujo (200 mL) y se filtró en caliente. Se permitió que el filtrado se cristalizara y los cristales se recolectaron mediante filtración. El producto se disolvió en DMSO (60 mL, tibio) y se agregó agua (1 L, grado HPLC) lentamente. La solución lechosa se calentó hasta aproximadamente 80 °C hasta que cambió la morfología del precipitado (10 min). Luego, se recolectó el sólido mediante filtración y se lavó con agua (2×100 mL). El producto se secó durante la noche en un horno de circulación a 45 °C para proporcionar el producto como un sólido blanco. (10,4 g, 60,1 % de rendimiento). Ácido 4-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il-3,3,4,5,5-$d_5$)-1,5-dihidropirrolo[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoico

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,10 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H); 7,98 (s, 1H); 7,67–7,58 (m, 4H); 7,58–7,42 (m, 2H); 7,25 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H); 7,06 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H); 3,70 (d, *J*= 11,5 Hz, 2H); 3,07 (d, *J*= 11,5 Hz, 2H).

$^{19}$F NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ -112,57.

***Compuesto 124***

*Ácido 4-[6-[2-(difluorometoxi)-1,1-dimetil-etil]-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**124**)*




*Etapa 1. Síntesis de 4-[4-(difluorometoxi)-3,3-dimetil-but-1-inil]benzoato de metilo (**C145**)*

A una solución de 4-(4-hidroxi-3,3-dimetil-but-1-inil)benzoato de metilo **C123** (190 mg, 0,82 mmol) y CuI (25,3 mg, 0,13 mmol) en MeCN (2,3 mL) se le agregó ácido 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acético (68,8 µL, 0,67 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 2 h a 50 °C. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$, y la capa orgánica se recolectó a través de un separador de fases. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto (38 mg, 19 %). LCMS *m/z* 283,1 $[M+1]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 4-[6-[2-(difluorometoxi)-1,1-dimetil-etil]-1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C146**)*

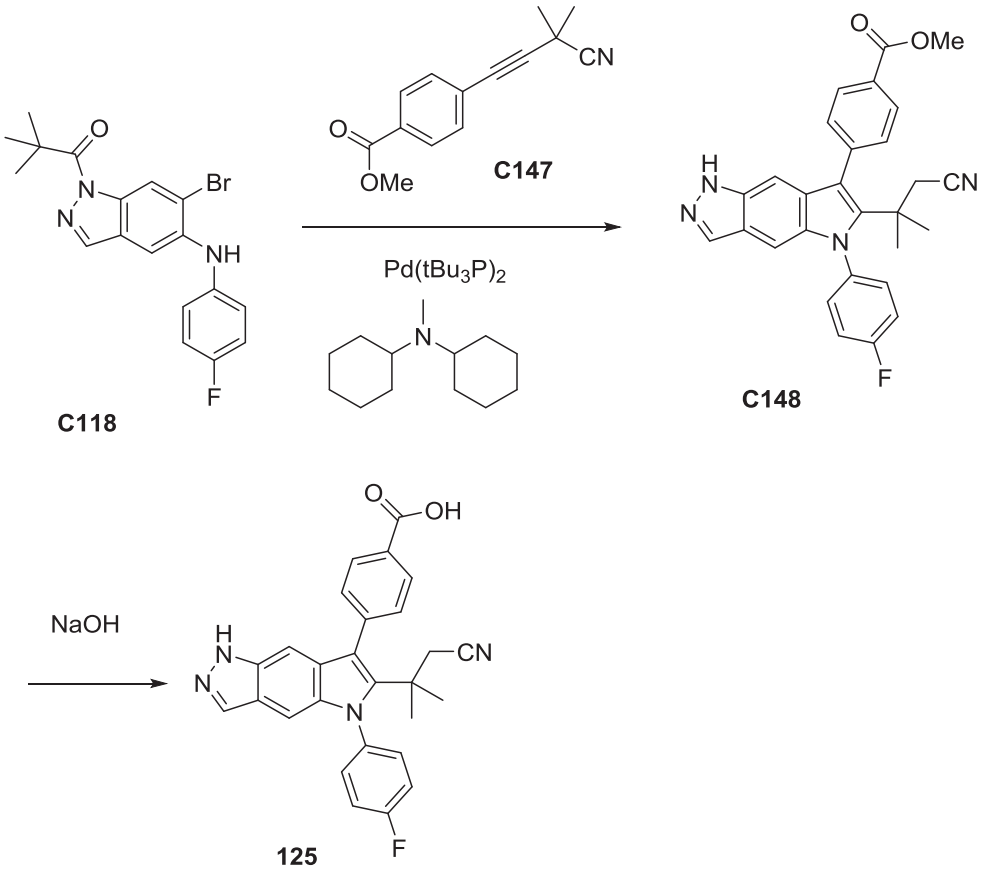
El compuesto **C146** se preparó a partir de **C118** (45 mg, 0,12 mmol) y **C145** mediante el uso del método para la preparación de **C119** en la síntesis del compuesto **117**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (41 mg, 48%). LCMS *m/z* 592,1 $[M+1]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de ácido 4-[6-[2-(difluorometoxi)-1,1-dimetil-etil]-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**124**)*

El compuesto **124** se preparó a partir de **C146** (41 mg, 0,07 mmol) mediante hidrólisis con hidróxido de sodio, tal como se describe para la síntesis del compuesto **117** a partir de **C119**. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto (21 mg, 59%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,03 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (s, 2H), 6,58 - 6,55 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 1,12 (s, 6H). LCMS *m/z* 494,1 $[M+1]^+$.

***Compuesto 125***

*Ácido 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**125**)*




*Etapa 1. Síntesis de metilo 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato*

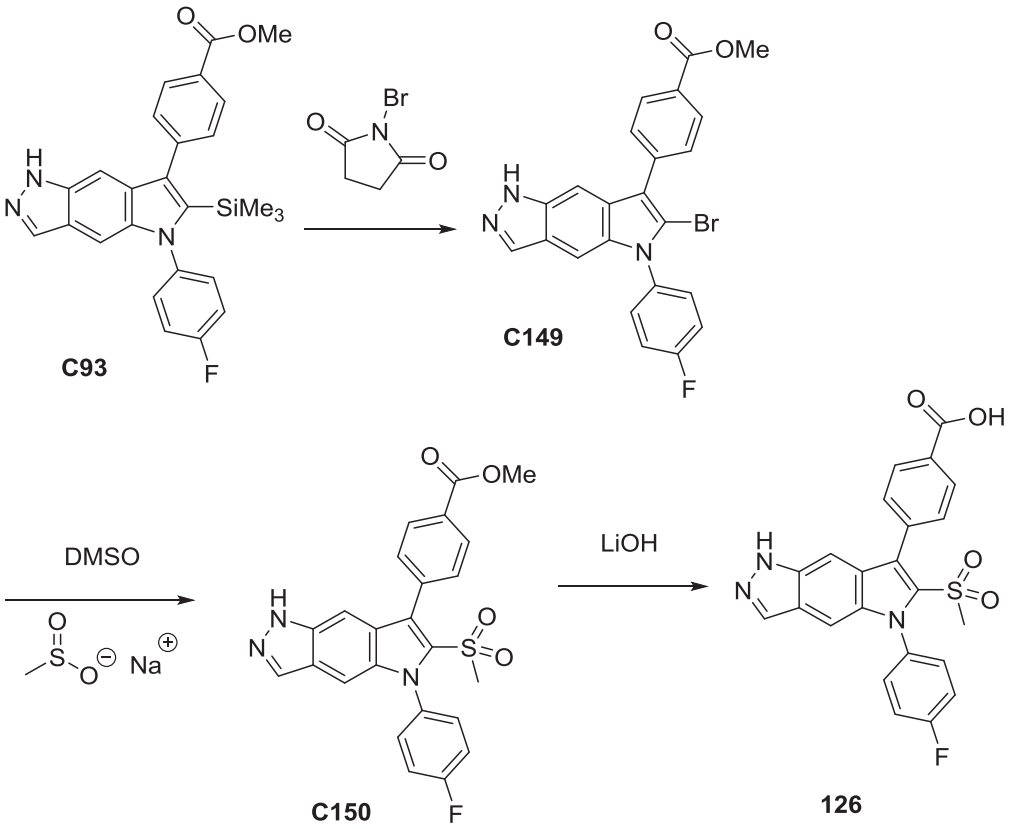
El compuesto **C148** se preparó a partir de **C118** (50 mg, 0,13 mmol) y **C147**, tal como se describe para **C146**. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0 - 100 %/heptano) proporcionó el producto (42 mg, 44 %). LCMS *m/z* 551,1 $[M+1]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de ácido 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**125**)*

El compuesto **125** se preparó a partir de **C148** mediante hidrólisis con hidróxido de sodio, tal como se describe para la síntesis del compuesto **117** a partir de **C119**. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto (4,8 mg, 13%). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,04 (s, 1H), 12,54 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 4H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 6,88 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,25 (s, 6H). LCMS *m/z* 453,1 $[M+1]^+$.

***Compuesto 126***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico **(126)***




*Etapa 1. Síntesis de 4-[6-bromo-1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C149**)*

A una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-trimetilsilil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C93** (76,6 mg, 0,14 mmol) en $CH_2Cl_2$ (3,9 mL) se le agregó N-bromosuccinimida (25 mg, 0,14 mmol). Se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 4-[6-bromo-1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (74 mg, 95 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,62 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 2H), 7,88 - 7,81

(m, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). LCMS *m/z* 548,1 $[M+1]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-metilsulfonil-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C150**)*

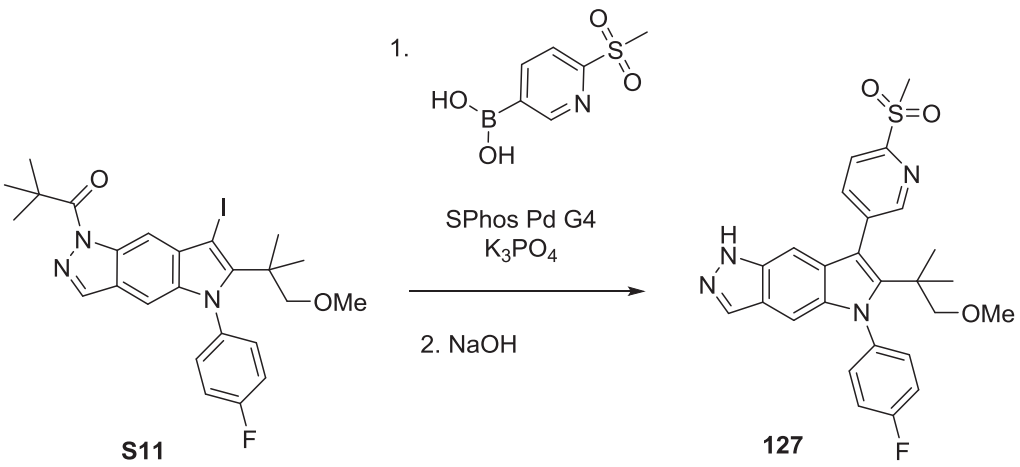
Una solución de 4-[6-bromo-1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C149** (53 mg, 0,09 mmol), y metanosulfinato de sodio (58 mg, 0,57 mmol) en DMSO (1 mL) se calentó hasta 110 °C durante la noche. Se agregó una cantidad adicional de metanosulfinato de sodio (58 mg, 0,57 mmol) y la mezcla se calentó durante la noche a 110 °C. Se agregó agua (10 mL), y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio. La capa de agua se lavó con una cantidad adicional de acetato de etilo (10 mL) y luego en sulfato de sodio. Las capas orgánicas combinados se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-100% en heptano) para proporcionar el producto (15,5 mg, 30%). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,66 - 8,62 (m, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 2H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,58 (s, 9H). LCMS *m/z* 548,2 $[M+1]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-metilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**126**)*

El compuesto **126** se preparó a partir de **C150** (15,5 mg, 0,03 mmol) mediante hidrólisis con LiOH en metanol (1 mL) y THF (1 mL). La purificación mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó el producto (6,6 mg, 47 %). $^1$H NMR (300 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,21 - 8,15 (m, 2H), 8,09 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 2,99 (s, 3H). LCMS *m/z* 450,1 $[M+1]^+$.

***Compuesto 127***

*5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-7-(6-metilsulfonil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **(127)***

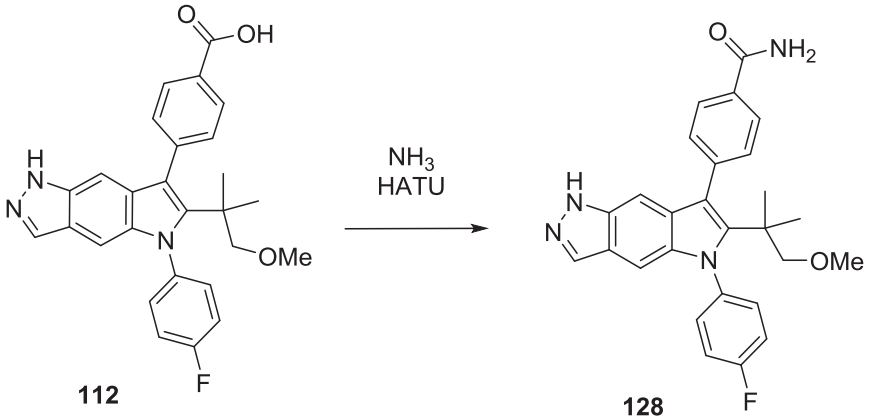


A una mezcla de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S11** (50 mg, 0,09 mmol), ácido (6-metilsulfonil-3-piridil)borónico (57 mg, 0,28 mmol), y $K_3PO_4$ (68 mg, 0,32 mmol) en 1,4-dioxano (720 µL) y agua (140 µL) se le agregó SPhos Pd G4 (10 mg, 0,013 mmol), y la reacción se calentó hasta 60 °C durante la noche. Se agregó una cantidad adicional de ácido (6-metilsulfonil-3-piridil)borónico (50 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se desgasificó con $N_2$ durante 10 min. Se agregó una cantidad adicional de SPhos Pd G4 (11 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 °C. Se permitió que la mezcla se agitara durante 3 días. La reacción se diluyó con agua (5 mL) y diclorometano (5 mL), y se pasó a través de un separador de fases. La fase orgánica se recolectó y se concentró al vacío. Este residuo se disolvió en THF (1 µL) y MeOH (500 µL), y luego se agregó NaOH (544 µL de 1 M, 0,54 mmol). La solución se agitó a 50 °C durante 1 h. El solvente se evaporó, y el residuo se suspendió en agua, y se neutralizó con HCl (544 µL de 1 M, 0,54 mmol). La purificación mediante cromatografía de SFC proporcionó el producto como un sólido amarillo (11,8 mg, 27 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,84 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,16 - 3,07 (m, 5H), 1,16 (s, 6H). LCMS *m/z* 493,1 $[M+1]^+$.

***Compuesto 128***

*4-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzamida*

***(128)***




**112** **128**

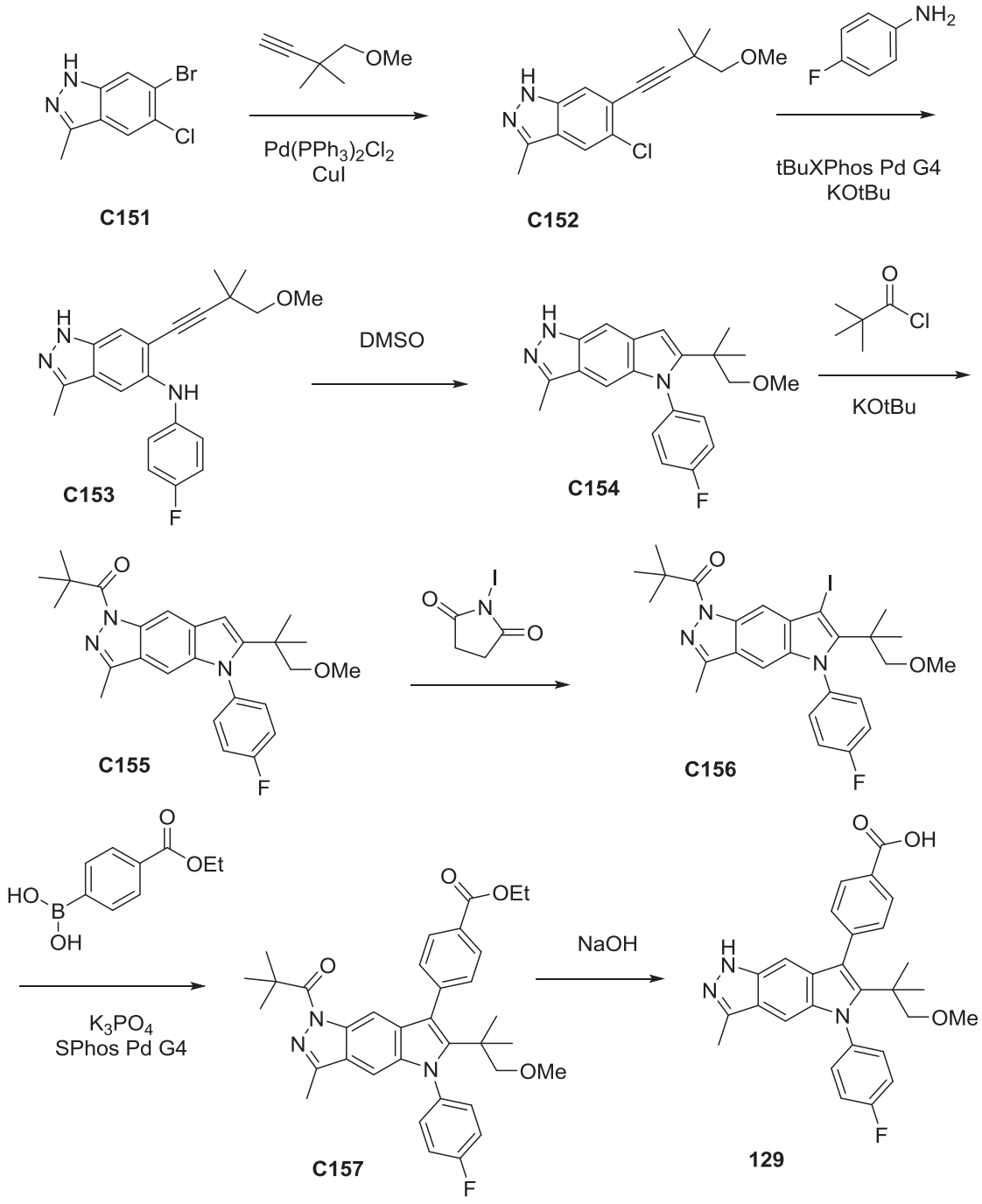
*Síntesis de 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzamida (**128**)*

Una solución de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico **112** (10 mg, 0,02 mmol) y HATU (10 mg, 0,03 mmol) se disolvió en DMF (200 µL). Se agregó DIPEA (14 µL, 0,08 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó amoníaco (5 µL de 30 % p/p, 0,08 mmol), y la reacción se agitó durante 10 min. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN en $H_2O$ con ácido fórmico al

0,2 %) proporcionó el producto como un sólido blanco (8,1 mg, 80 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,49 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,55 - 7,40 (m, 5H), 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 457,2 $[M+1]^+$.

***Compuesto 129***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico* ***(129)***



*Preparación de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-3-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C156**)*

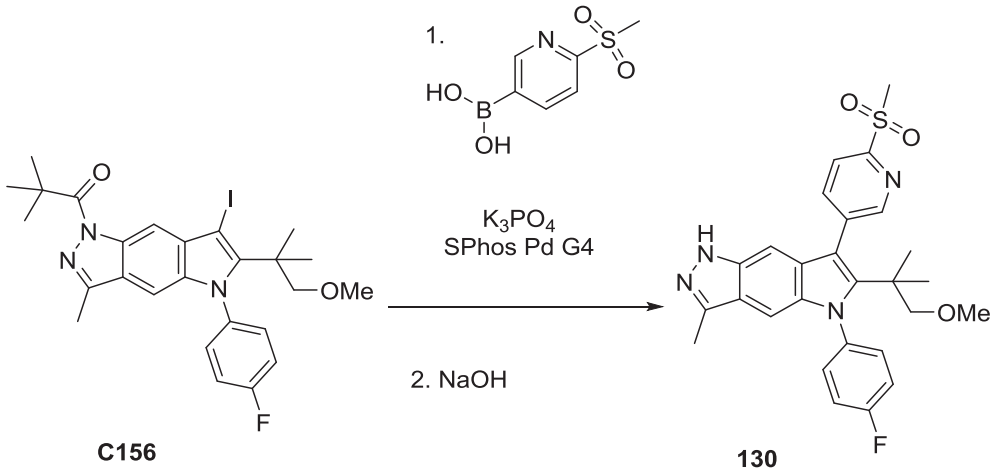
C156 se preparó en cinco etapas a partir de C151 de acuerdo con el método descrito para la preparación de **S11**. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,44 (s, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,36 (s, 6H). LCMS *m/z* 562,0 $[M+1]^+$.

*Preparación de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**129**)*

El compuesto **129** se preparó en dos etapas a partir del compuesto **C156** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **127**. La cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: acetonitrilo al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto como un sólido blanco (9,1 mg, 45 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,05 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 8,14 - 8,02 (m, 2H), 7,58 (td, J = 8,8, 7,7, 4,6 Hz, 4H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,04 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). LCMS *m/z* 472,1 $[M+1]^+$.

***Compuesto 130***

*5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-3-metil-7-(6-metilsulfonil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**130**)*




*Etapa 1. Síntesis de 1-(5-(4-fluorofenil)-6-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-3-metil-7-(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona*

Una solución de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-3-metil-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C156** (58 mg, 0,10 mmol), ácido (6-metilsulfonil-3-piridil)borónico (40 mg, 0,20 mmol), y $K_3PO_4$ (96 mg, 0,45 mmol) ,1,4-dioxano (500 µL) y agua (100 µL) se purgó con $N_2$ durante 10 min. Se agregó SPhos Pd G4 (9 mg, 0,012 mmol), y la reacción se calentó luego hasta 80 °C. Después de 6 horas, la reacción se purgó con $N_2$, y se agregó una cantidad adicional de ácido (6-metilsulfonil-3-piridil)borónico (37 mg, 0,18

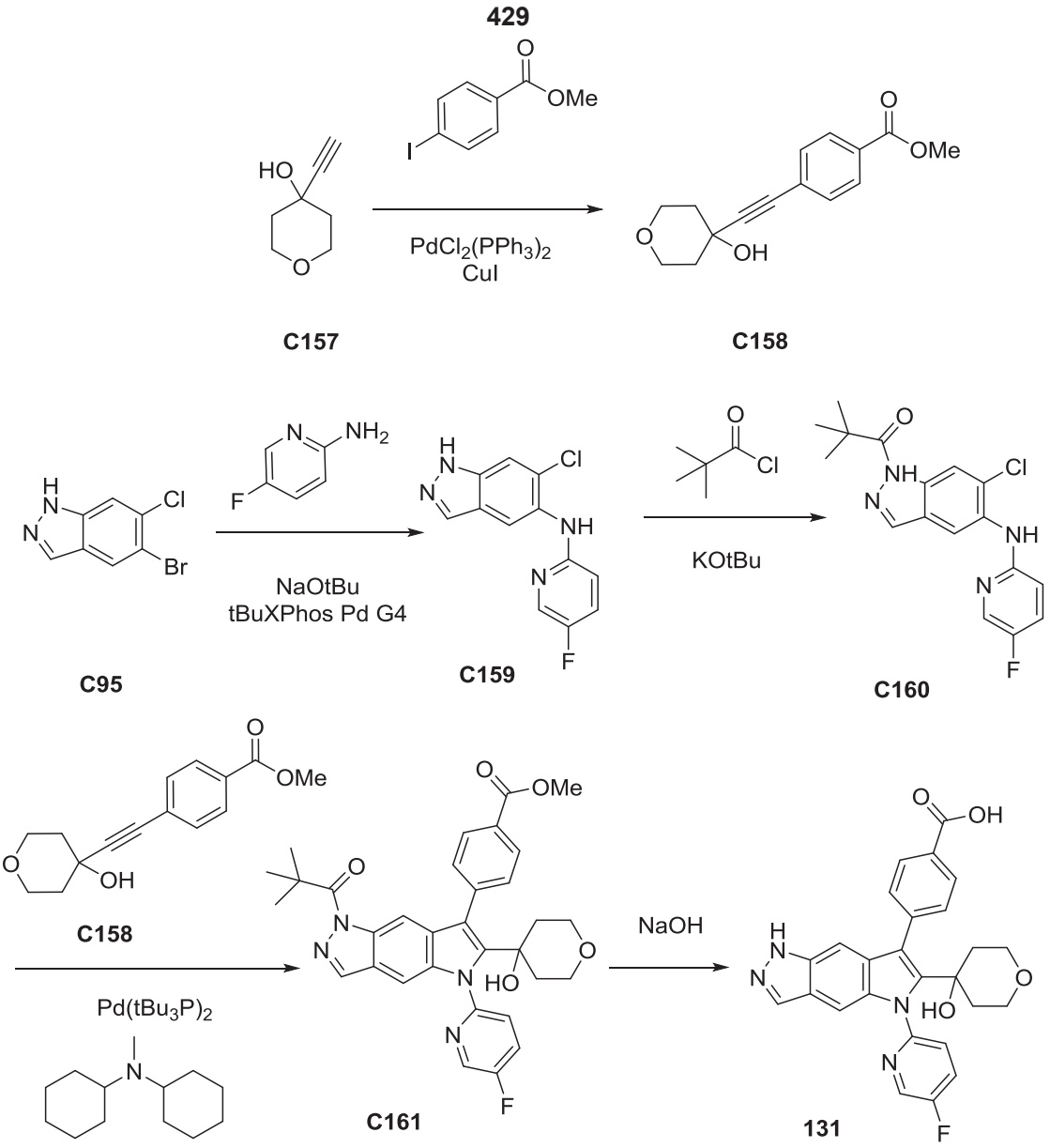
mmol) y SPhos Pd G4 (9 mg, 0,012 mmol). El calentamiento a 80 °C continuó durante 3 días. Se agregó (5 mL) y diclorometano (5 mL), y la mezcla se pasó a través de un separador de fases. La fase orgánica se recolectó, el solvente se evaporó, y el producto se utilizó directamente en la etapa posterior.

*Etapa 2. Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-3-metil-7-(6-metilsulfonil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**130**)*

El producto de la etapa 1 se disolvió en THF (2 mL) y MeOH (1000 µL), y se agregó NaOH (605 µL de 1 M, 0,61 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 30 min. El solvente se evaporó, y el material bruto se suspendió en agua (2 mL). Se agregó HCl (605 µL de 1 M, 0,61 mmol) para neutralizar la mezcla. La purificación mediante SFC proporcionó el producto como un sólido amarillo. 5-(4-fluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-3-metil-7-(6-metilsulfonil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (4,3 mg, 8%). LCMS *m/z* 507,1 $[M+1]^+$.

***Compuesto 131***

*Ácido 4-[5-(5-fluoro-2-piridil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**131**)*




*Etapa 1. Síntesis de 4-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)etinil]benzoato de metilo (**C158**)*

**C158** se preparó a partir de **C157** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **C123** ($NEt_3$ se sustituyó con $Et_2NH$). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto. (0,92 g, 92%). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,01 - 7,89 (m, 2H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (dt, J = 11,7, 4,6 Hz, 2H), 3,57 (ddd, J = 11,6, 8,6, 3,1 Hz, 2H), 1,94 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,83 (m, 1H), 1,71 (ddd, J = 12,8, 8,6, 3,8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 261,0 $[M+1]^+$.

*Etapa 2. 6-cloro-N-(5-fluoro-2-piridil)-1H-indazol-5-amina (**C159**)*

El compuesto **C159** se preparó a partir de 5-bromo-6-cloro-1H-indazol **C95** (0,42 g, 1,80 mmol) y 5-fluoropiridin-2-amina (230 mg, 2,05 mmol) mediante el uso del método descrito para la preparación de **C96** en la síntesis del compuesto **106**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-100 % en heptano)

proporcionó el producto. 6-cloro-N-(5-fluoro-2-piridil)-1H-indazol-5-amina (327 mg, 68 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,08 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 2H), 8,01 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 1H), 7,50 (ddd, J = 9,2, 8,4, 3,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H). LCMS *m/z* 263,0 $[M+1]^+$.

*Etapa 3. 1-[6-cloro-5-[(5-fluoro-2-piridil)amino]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C160**)*

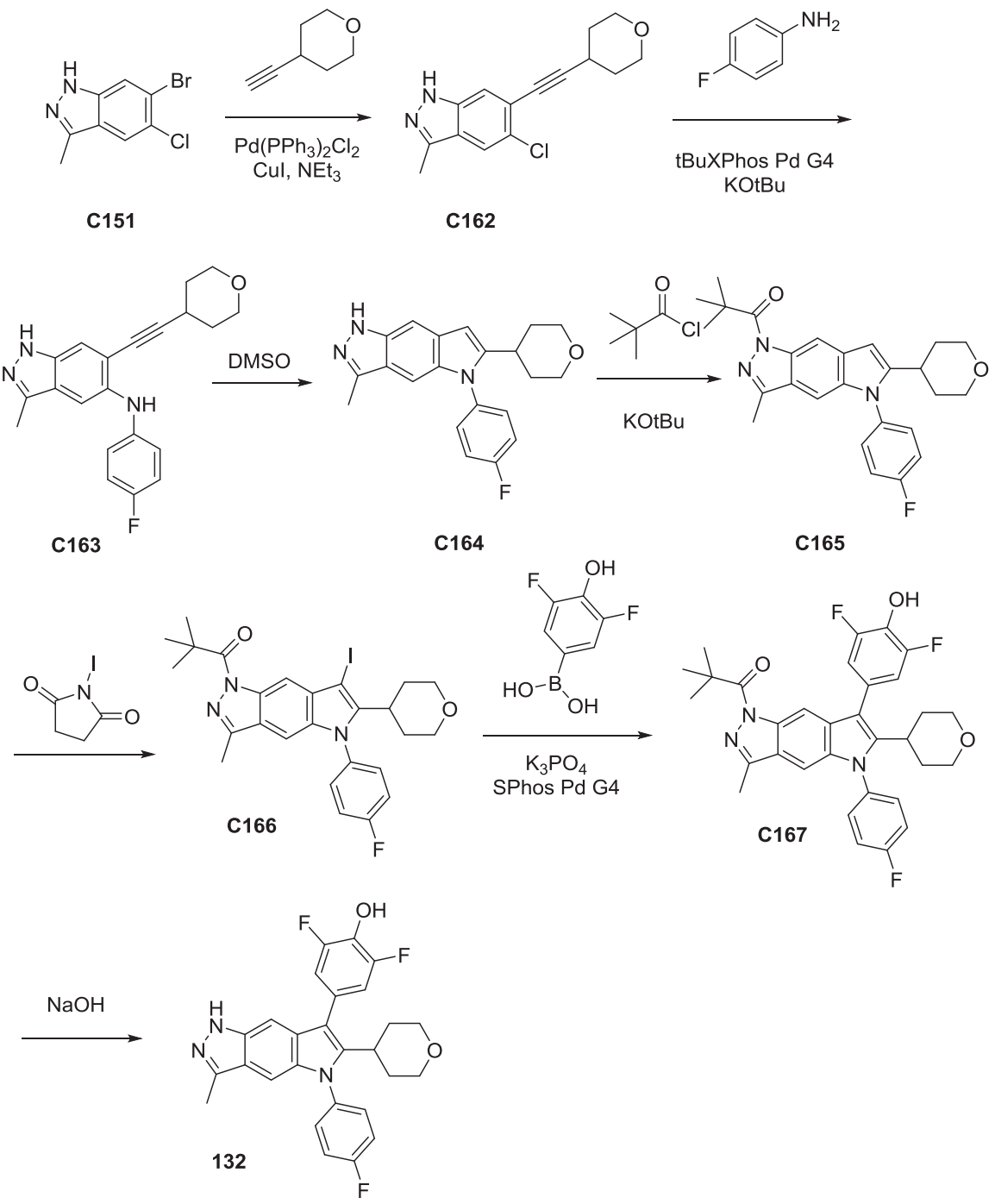
**C160** se preparó a partir de **C159** tal como se describe para la síntesis de **C97** en la preparación del compuesto **106**. 1-[6-cloro-5-[(5-fluoro-2-piridil)amino]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (220 mg, 52 %). LCMS *m/z* 347,1 $[M+1]^+$.

*Etapas 4 y 5. Ácido 4-[5-(5-fluoro-2-piridil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**131**)*

El compuesto **131** se preparó en dos etapas a partir del compuesto **C160** mediante el uso del método descrito para la preparación de **117.** La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol al 0-10 % en diclorometano) proporcionó el producto. Ácido 4-[5-(5-fluoro-2-piridil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (8,3 mg, 58 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,1 (bs, 1H), 12,56 (s, 1H), 8,63 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 2H), 8,03 (td, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,09 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,48 (d, J = 12,6 Hz, 4H), 1,90 (td, J = 12,2, 11,2, 5,3 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 13,3 Hz, 2H). LCMS *m/z* 473,2 $[M+1]^+$.

***Compuesto 132***

*2,6-difluoro-4-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenol **(132)***




**C151** **C162** **C163** **C164** **C165** **C166** **C167** **132**

*Preparación de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (**C166**)*

El intermedio **C166** se preparó a partir de **C151** de acuerdo con el método descrito para la preparación de **S11**. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,37 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 3,90 (dd, J = 11,6, 4,1 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,55 - 2,51 (m, 3H), 2,30 (tt, J = 13,8, 6,9 Hz, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). LCMS *m/z* 559,96 $[M+1]^+$.

*Síntesis de 2,6-difluoro-4-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-*

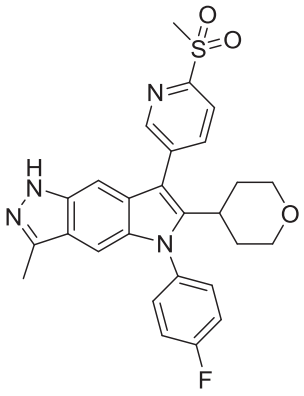
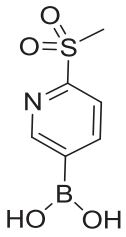
*f]indazol-7-il]fenol (**132**)*

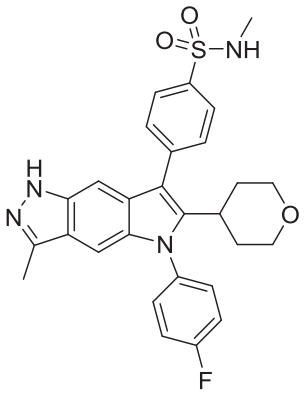
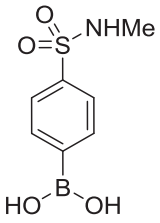
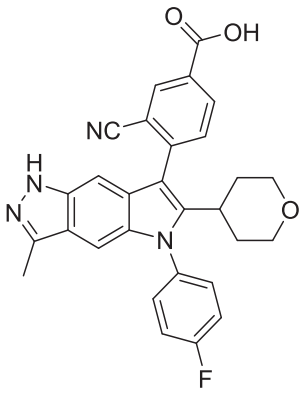
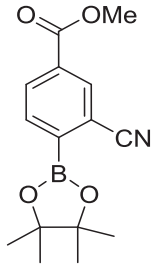
El compuesto **132** se preparó a partir de **C166** en dos etapas mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **129**. La HPLC de fase inversa proporcionó el producto como un sólido blancuzco. 2,6-difluoro-4-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenol (6,1 mg, 13 %). LCMS *m/z* 478,1 $[M+1]^+$.

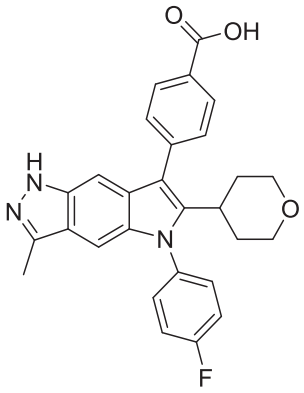
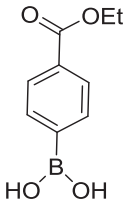
***Compuestos 133-136***

Los compuestos **133-136** (véase la Tabla 10) se prepararon en dos etapas a partir del intermedio **C172** y el éster o ácido borónico adecuado a través de acoplamiento de Suzuki, luego, hidrólisis, de acuerdo con el método descrito para la preparación de los compuestos **129** y **130**. Se usó SPhos Pd G4 como catalizador y se usó $K_3PO_4$ como base en la etapa de acoplamiento de Suzuki. Se usó hidróxido de sodio en la etapa de desprotección final o desprotección / hidrólisis del éster.

*Tabla 10. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 133-136*

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***133*** | *Compuesto 132 a partir de* ***C172***[1]  |  | LCMS *m/z* 505,1 $[M+1]^+$ |

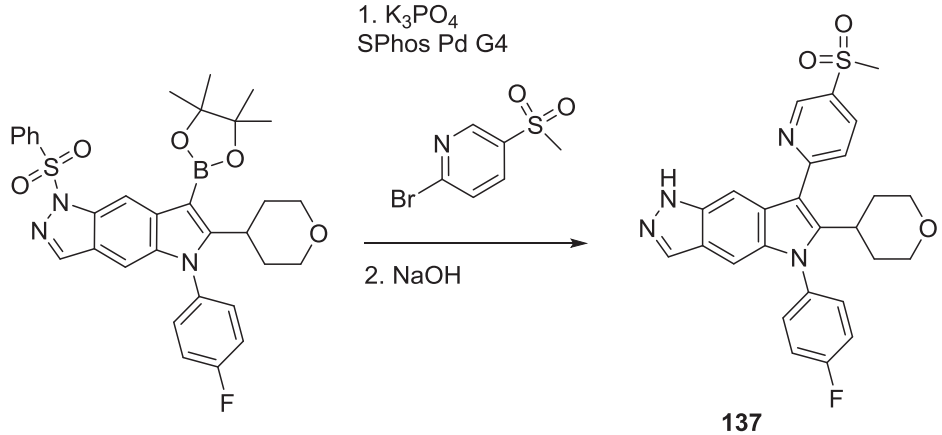
| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***134*** | *Compuesto 132 a partir de* ***C172***[1]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,14 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 2H), 7,53 (q, J = 8,6, 6,6 Hz, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,73 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,73 - 1,56 (m, 4H). LCMS *m/z* 519,1 $[M+1]^+$. |
| ***135*** | *Compuesto 132 a partir de* ***C172***[1]  |  | LCMS *m/z* 495,1 $[M+1]^+$ |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | $^1$H NMR***; LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***136*** | *Compuesto 132 a partir de* ***C172***[2]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 8,3, 4,9 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,81 (dd, J = 11,4, 3,9 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,82 (tt, J = 12,5, 6,6 Hz, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 2H). LCMS *m/z* 470,1 $[M+1]^+$ |

1. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN en $H_2O$ con ácido fórmico al 0,2 %.
2. 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**.**

***Compuesto 137***

*5-(4-fluorofenil)-7-(5-metilsulfonil-2-piridil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol* ***(137)***




**C60** **137**

*Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-7-(5-metilsulfonil-2-piridil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol*

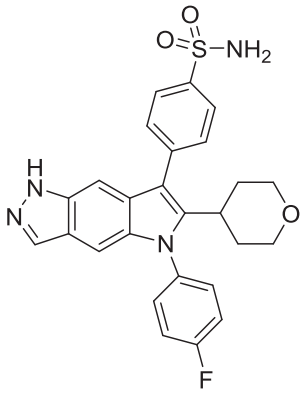
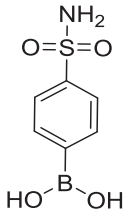
El compuesto **137** se sintetizó en dos etapas a partir de **C60** (50 mg, 0,07 mmol), de acuerdo con el método descrito para el compuesto **129**. La purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente:

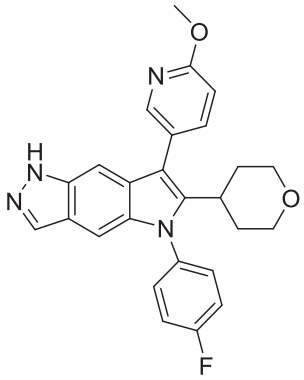
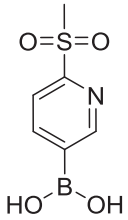
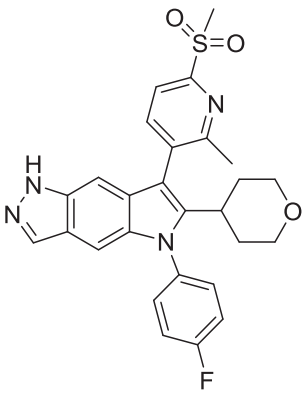
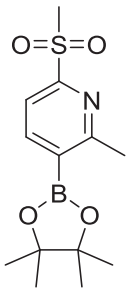
MeCN en $H_2O$ con ácido trifluoroacético al 0,1 % (5,7 mg, 14 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,74 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 3,81 - 3,76 (m, 2H, se superpone con agua), 3,44 (s, 3H), 3,34 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 1,99 - 1,80 (m, 2H), 1,69 (d, J = 12,5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 491,1 $[M+1]^+$.

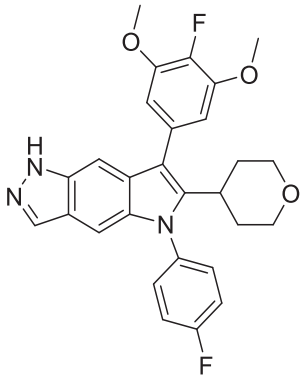
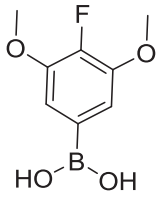
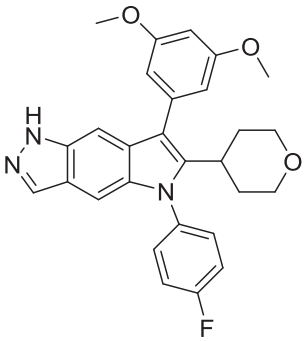
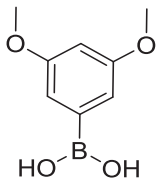
***Compuestos 138-143***

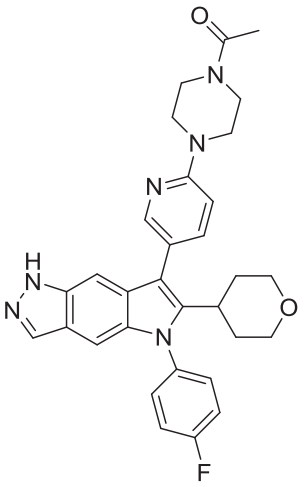
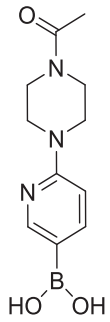
Los compuestos **138-143** (véase la Tabla 11) se prepararon en dos etapas a partir de **S4** y el éster o ácido borónico adecuado a través de acoplamiento de Suzuki, luego, hidrólisis, de acuerdo con el método descrito para la preparación de los compuestos **131** y **132**. Las modificaciones a los métodos se indican en las notas al pie.

*Tabla 11. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 138-143*

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***138*** | *Compuesto 132 a partir de* ***S4***[1]  |  | LCMS *m/z* 491,1 $[M+1]^+$. |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***139*** | *Compuesto 132 a partir de* ***S4***[1,2]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,14 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,73 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,09 (td, J = 11,2, 3,8 Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,73 - 1,56 (m, 4H). LCMS *m/z* 443,2 $[M+1]^+$. |
| ***140*** | *Compuesto 132 a partir de* ***S4***[3]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,57 (s, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,82 - 3,60 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,07 (q, J = 10,8 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,80 - 1,27 (m, 4H). LCMS *m/z* 505,1 $[M+1]^+$. |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***141*** | *Compuesto 132 a partir de* ***S4***[3]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,57 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 3,87 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 3,75 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 2H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 4H). LCMS *m/z* 490,1 $[M+1]^+$. |
| ***142*** | *Compuesto 132 a partir de* ***S4***[3]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,55 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 3,10 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 4H). LCMS *m/z* 472,1 $[M+1]^+$. |

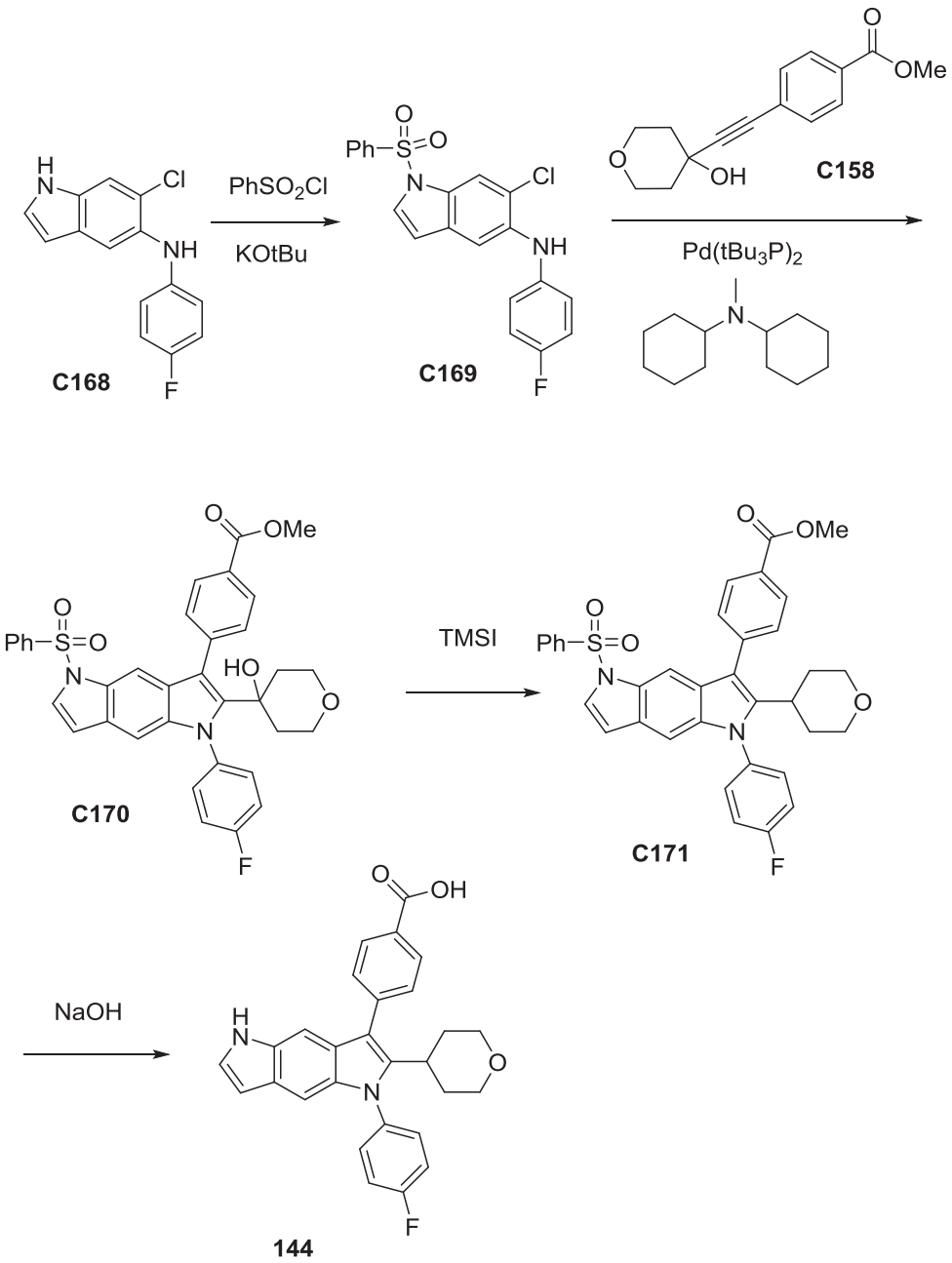
| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido o éster borónico* | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***143*** | a partir de S4 - Véanse las notas al pie [1,4]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,57 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 5,1 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,62 (m, 8H), 3,09 (m, 2H), 2,88 (tm, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,68 (m, 4H). LCMS *m/z* 539,1 $[M+1]^+$. |

1. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN en $H_2O$ con ácido fórmico al 0,2 %.
2. El subproducto sustituido con metoxi **139** 5-(4-fluorofenil)-7-(6-metoxi-3-piridil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol se aisló a partir del acoplamiento de Suzuki / desprotección del grupo pivaloilo en dos etapas además del compuesto **138**.
3. 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**.**
4. La etapa de acoplamiento de Suzuki se llevó a cabo mediante el uso de $Pd(PPh_3)_4$ y $Na_2CO_3$ en DMF y 1,4-dioxano a 150 °C.

***Compuesto 144***

*Ácido 4-[1-(4-fluorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-5H-pirrolo[2,3-f]indol-3-il]benzoico*

***(144)***




*Etapa 1. Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-6-cloro-N-(4-fluorofenil)indol-5-amina (**C169**)*

A una solución de 6-cloro-N-(4-fluorofenil)-1H-indol-5-amina **C168** (448 mg, 1,68 mmol) en THF (12 mL) a ~0 °C (baño de agua con hielo) se le agregó KOtBu (1,9 mL de 1 M, 1,9 mmol). Después de ~10 min, se agregó cloruro de bencenosulfonilo (287 µL, 2,25 mmol) y la reacción se agitó durante 60 min en un baño de hielo. La reacción se inactivó con agua (10 mL), y se agitó durante 5 min. Se agregó salmuera saturada al 50 % (40 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (305 mg, 43 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,03 - 7,92 (m, 3H), 7,78 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,57 (s,

1H), 7,34 (s, 1H), 7,11 - 6,98 (m, 4H), 6,75 (dd, J = 3,7, 0,9 Hz, 1H). LCMS *m/z* 401,1 $[M+1]^+$.

*Etapa 2. 4-[5-(bencenosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f]indol-3-il]benzoato de metilo (**C170**)*

El compuesto **C169** se preparó a partir de **C170** 1-(bencenosulfonil)-6-cloro-N-(4-fluorofenil)indol-5-amina (99,5 mg, 0,24 mmol) y **C175** 4-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)etinil]benzoato de metilo (112 mg, 0,43 mmol) mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **C156**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto (121 mg, 80%). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,21 - 8,15 (m, 2H), 7,72 - 7,46 (m, 11H), 7,37 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,52 - 3,35 (m, 4H), 1,81 (td, J = 12,9, 5,3 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 13,0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 624,1 $[M+1]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 4-[5-(bencenosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indol-3-il]benzoato de metilo (**C171**)*

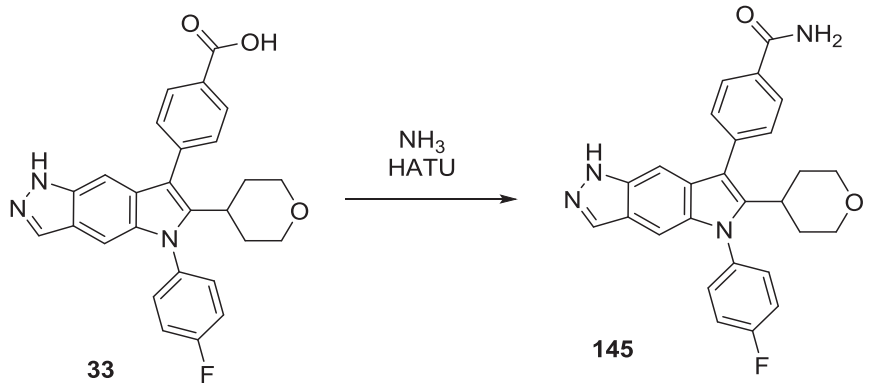
A una solución de 4-[5-(bencenosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f]indol-3-il]benzoato de metilo **C170** (95 mg, 0,15 mmol) en MeCN (2 mL) a temperatura ambiente se le agregó yodo(trimetil)silano (100 µL, 0,70 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 10 min. La reacción se inactivó con agua y se extrajo mediante $CH_2Cl_2$. La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 a 100 % en heptano) proporcionó el cartucho del producto (41 mg, 44 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,24 - 8,18 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 3H), 7,70 - 7,53 (m, 8H), 7,48 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 2H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 1,69 - 1,55 (m, 4H). LCMS *m/z* 609,1 [M+1]+.

*Etapa 5. Síntesis de ácido 4-[1-(4-fluorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-5H-pirrolo[2,3-f]indol-3-il]benzoico (**144**)*

El compuesto **144** se preparó a partir del compuesto 4-[5-(bencenosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-2-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indol-3-il]benzoato de metilo **C171** (40 mg, 0,063 mmol) mediante hidrólisis con NaOH a 80 °C, tal como se describe en la preparación del compuesto **129**. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN en $H_2O$ con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto (10,8 mg, 37 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,01 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 3,73 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,17 - 2,93 (m, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 4H). LCMS *m/z* 455,1 $[M+1]^+$.

***Compuesto 145***

*4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzamida (**145**)*

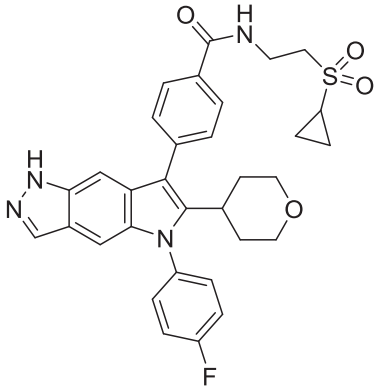



*Preparación de 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzamida (**145**)*

A una solución de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (10 mg, 0,02 mmol) y HATU (10 mg, 0,03 mmol) en DMF (250 µL) se le agregó DIPEA (12 µL, 0,07 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó amoníaco (10 µL de 30 % p/p) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se trató mediante la adición de agua y diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano (x 3). Las fases orgánicas se filtraron a través de un separador de fases, se combinaron y los volátiles se evaporaron al vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN en $H_2O$ con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto como un sólido blanco (8,4 mg, 82%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,00 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,60 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,23 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,73 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,16 - 3,05 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 1,67 (m, 4H). LCMS *m/z* 455,2 $[M+1]^+$.

***Compuesto 146***

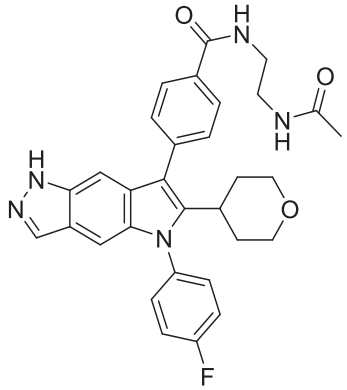
*N-(2-(ciclopropilsulfonil)etil)-4-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzamida* ***(146)***



El compuesto **146** se preparó a partir del compuesto **33** y 2-(ciclopropilsulfonil)etan-1-amina mediante el uso de una reacción de acoplamiento de amida con HATU tal como se describe para el compuesto **145.** N-(2-ciclopropilsulfoniletil)-4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzamida (24,7 mg, 35 %). $^{1}$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,20 (m, 4H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 11,5, 4,1 Hz, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 3,20 (td, J = 11,9, 1,9 Hz, 2H), 3,00 (ddt, J = 15,0, 9,2, 4,8 Hz, 1H), 2,51 (tt, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 1,80 (qd, J = 12,5, 4,2 Hz, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,32 (qd, J = 5,8, 1,3 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,13 (tt, J = 7,0, 3,0 Hz, 2H). $^{19}$F NMR (376 MHz, Cloroformo-d) δ -111,64. LCMS *m/z* 587,2 $[M+H]^{+}$.

***Compuesto 147***

*N-(2-acetamidoetil)-4-(5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzamida* ***(147)***

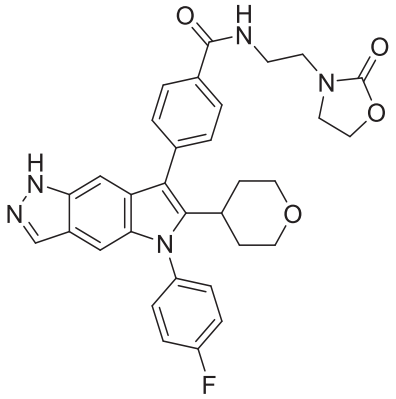


El compuesto **147** se preparó a partir del compuesto **33** y N-(2-aminoetil)acetamida mediante el uso de una reacción de acoplamiento de amida con HATU, tal como se describe para el compuesto **145.** N-(2-acetamidoetil)-4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-

f]indazol-7-il]benzamida (12,9 mg, 21 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,60 (s, 1H), 8,64 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 7,73 - 7,41 (m, 6H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,73 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,35 (m, 3H) 3,13 (d, J = 30,7 Hz, 3H), 2,98 (s, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,67 (s, 4H). $^{19}$F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -112,6 LCMS *m/z* 540,2 $[M+H]^+$.

***Compuesto 148***

*4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-N-[2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil]benzamida (**148**)*

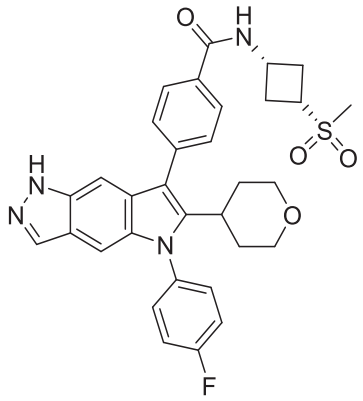


El compuesto **148** se preparó a partir del compuesto **33** y 3-(2-aminoetil)oxazolidin-2-ona mediante el uso de una reacción de acoplamiento de amida con HATU, tal como se describe para el compuesto **145**. 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-N-[2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil]benzamida (5,9 mg, 8 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,58 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,05 - 7,92 (m, 3H), 7,65 - 7,47 (m, 6H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,71 (dd, J = 19,9, 9,6 Hz, 3H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 3,36 (d, J = 20,5 Hz, 3H), 3,10 (s, 2H), 3,00 (s, 1H), 1,67 (s, 4H). LCMS *m/z* 568,2 $[M+1]^+$.

**444**

***Compuesto 149***

*4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-N-(3-metilsulfonilciclobutil)benzamida (**149**)*



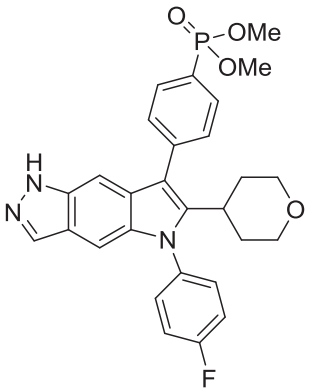
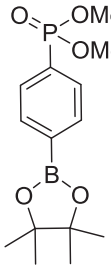
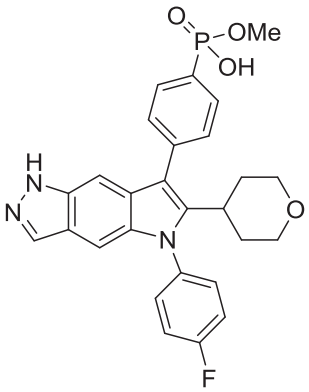
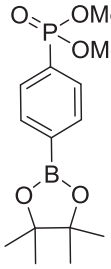
El compuesto **149** se preparó a partir del compuesto **33** y sal de clorhidrato de 3-metilsulfonilciclobutanamina mediante una reacción de acoplamiento de amida con HATU, tal como se describe para el compuesto **145**. 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-N-(3-metilsulfonilciclobutil)benzamida (3,1 mg, 3 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,61 (s, 1H), 8,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,13 - 7,92 (m, 3H), 7,56 (dt, J = 40,4, 8,5 Hz, 7H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,34 (s, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,92 (m, 4H), 1,65 (m, 4H). LCMS *m/z* 587,1 $[M+1]^+$.

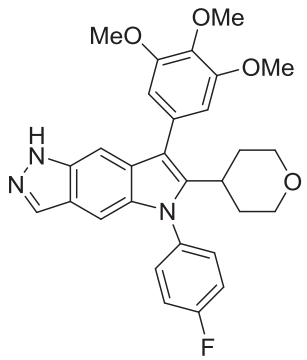
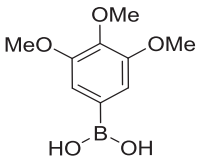
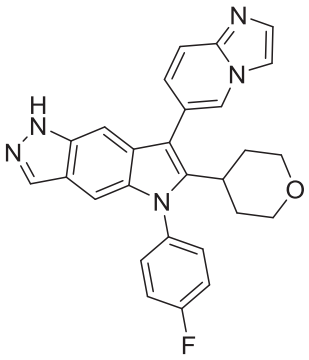
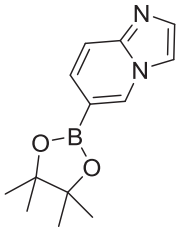
***Compuestos 150-159***

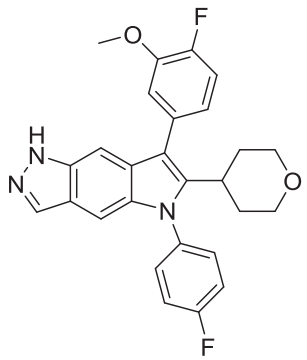
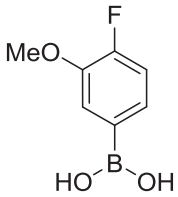
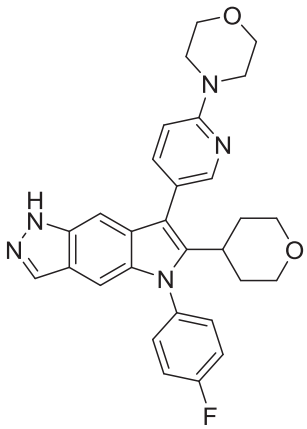
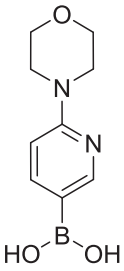
Los compuestos **150**-**159** (véase la Tabla 12) se prepararon a partir de **S4** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **132**. Se usó SPhos Pd G4 o $Pd(PPh_3)_4$ como catalizador en la etapa de acoplamiento de Suzuki. Las modificaciones a estas condiciones se indican en la tabla y las notas al pie que la acompañan.

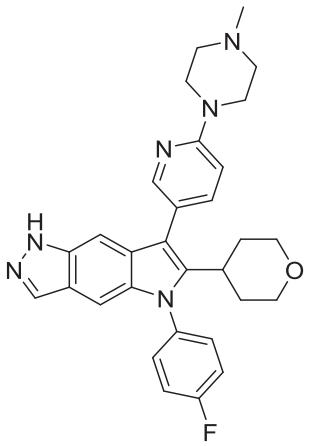
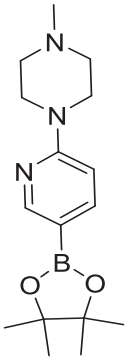
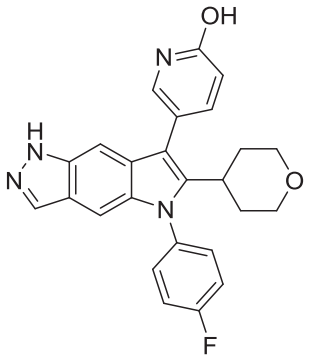
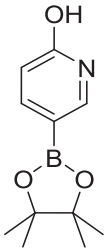
*Tabla 12. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 148-156*

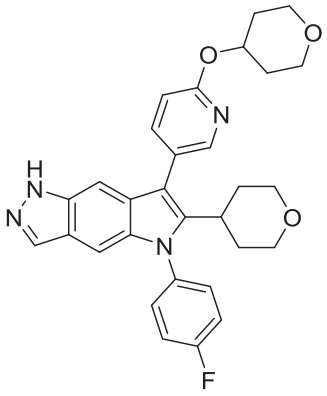
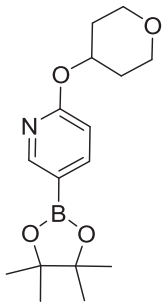
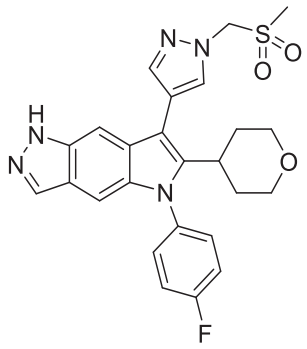
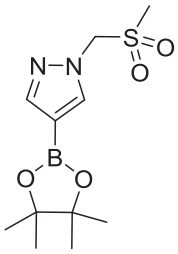
| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|

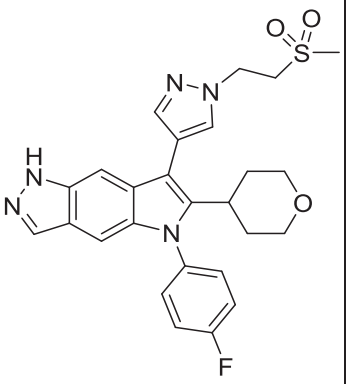
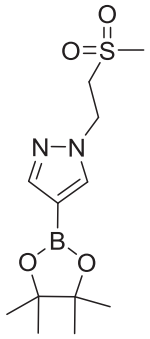
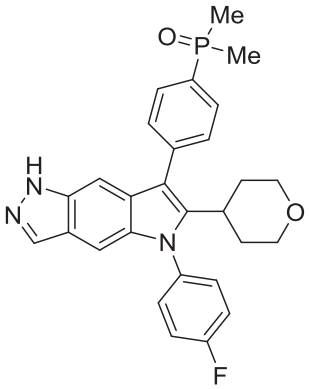
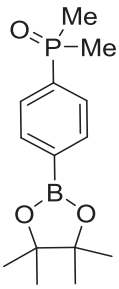
| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***150*** | *Compuesto 132 a partir de* ***S4***[1]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,28 (s, 1H), 8,02 - 7,85 (m, 3H), 7,72 (ddt, J = 7,8, 4,1, 1,1 Hz, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,30 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 11,1 Hz, 8H), 3,22 (td, J = 11,8, 2,1 Hz, 2H), 3,15 - 2,99 (m, 1H), 1,81 (qd, J = 12,4, 4,3 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 13,0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 520,0 $[M+1]^+$. |
| ***151*** | *Compuesto 132 a partir de* ***S4***[1]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,05 - 7,89 (m, 3H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,29 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,71 (m, 5H), 3,29 - 3,12 (m, 2H), 3,12 - 2,95 (m, 1H), 1,82 (qd, J = 12,5, 4,3 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 506,0 $[M+1]^+$. |

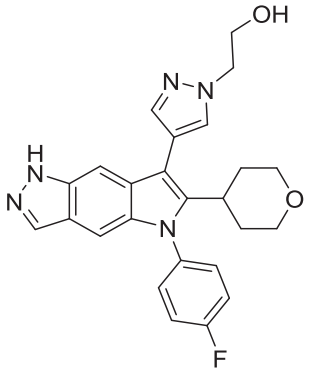
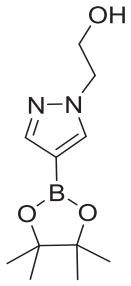
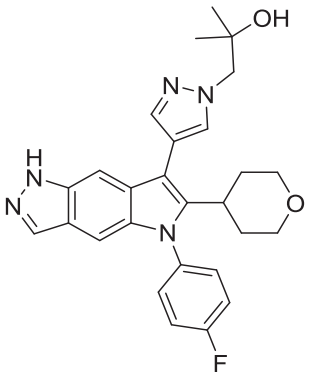
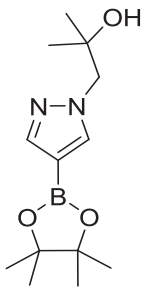
| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***152*** | *Compuesto 132 a partir de* ***S4***[2]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,53 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,58 (ddt, J = 8,4, 5,6, 2,8 Hz, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,32 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 3,18 - 2,97 (m, 3H), 1,80 - 1,64 (m, 4H). LCMS *m/z* 502,1 $[M+1]^+$. |
| ***153*** | *A partir de* ***S4 -*** *Véase la nota al pie*[3]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,61 (s, 1H), 8,84 - 8,60 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,73 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,20 - 3,04 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 1,70 (m, 4H). LCMS *m/z* 452,2 $[M+1]^+$. |

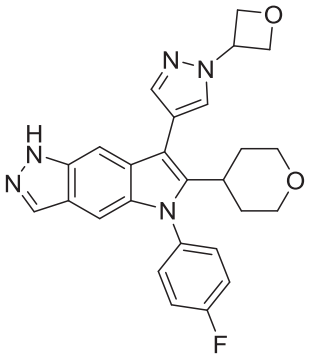
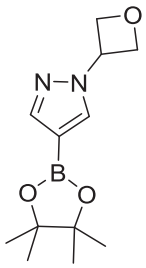
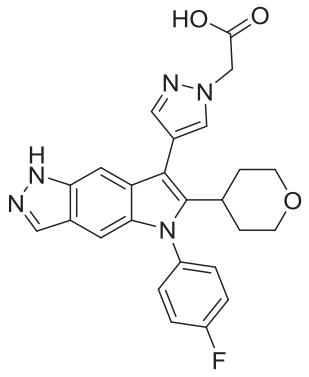
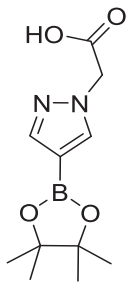
| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***154*** | *Compuesto 132 a partir de* ***S4***[2]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,56 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,74 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 4H). LCMS *m/z* 460,1 $[M+1]^+$. |
| ***155*** | *A partir de* ***S4 -*** *Véase la nota al pie*[3]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,57 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,83 - 3,67 (m, 6H), 3,55 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 1,68 (m, 4H). LCMS *m/z* 498,1 $[M+1]^+$. |

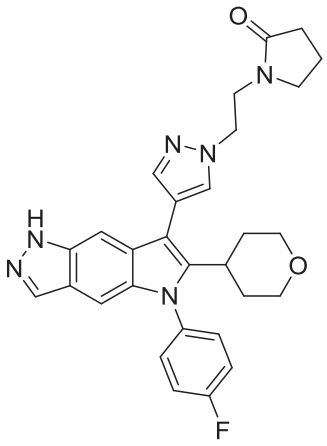
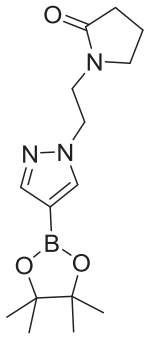
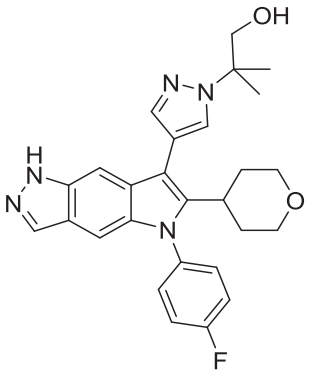
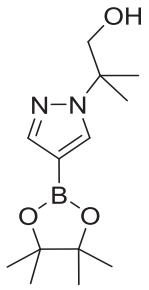
| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido o éster borónico* | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***156*** | *A partir de **S4 -** Véase la nota al pie*[3]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,57 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,68 (m, 4H). LCMS *m/z* 511,2 $[M+1]^+$. |
| ***157*** | *A partir de **S4 -** Véase la nota al pie*[3]  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,61 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,21 - 3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 1,69 (m, 4H). LCMS *m/z* 429,2 $[M+1]^+$. |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido o éster borónico* | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***158*** | *A partir de **S4** - Véase la nota al pie[3]*  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,58 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,73 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,79 - 1,55 (m, 6H). LCMS *m/z* 513,2 $[M+1]^+$. |
| ***159*** | *A partir de **S4** - Véase la nota al pie[3,4]*  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,13 - 7,92 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 7,13 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,84 (dd, J = 11,5, 4,3 Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,68 (d, J = 13,2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 494,2 $[M+1]^+$. |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***160*** | *A partir de **S4** - Véase la nota al pie[3,4]*  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,13 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,25 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,10 - 2,95 (m, 1H), 2,86 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,91 (qd, J = 12,7, 4,4 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 12,5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 507,0 $[M+1]^+$. |
| ***161*** | *A partir de **S4** - véase la nota al pie[5]*  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,02 - 7,90 (m, 3H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,29 (t, J = 1,1 Hz,1H), 7,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 2H), 3,21 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 3,06 (tt, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 13,4 Hz, 6H), 1,86 - 1,55 (m, 4H). LCMS *m/z* 488,0 $[M+1]^+$. |

| *Compuesto* | *Método/Producto* | *Ácido o éster borónico* | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***162*** | *A partir de **S4 -** Véase la nota al pie[3,4]*  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,60 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,36 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,28 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,16 (td, J = 11,7, 2,0 Hz, 2H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 1,75 (qd, J = 12,5, 4,2 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 446,2 $[M+1]^+$. |
| ***163*** | *A partir de **S4 -** Véase la nota al pie[3,4]*  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,59 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,32 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,76 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,07 - 2,90 (m, 1H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,63 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,15 (s, 6H). LCMS *m/z* 558,3 $[M+1]^+$. |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***164*** | *A partir de **S4 -** Véase la nota al pie[2,3]*  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,96 (mz, 2H), 7,77 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,35 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,79 - 5,64 (m, 1H), 5,23 - 5,09 (m, 4H), 3,84 (dd, J = 11,5, 4,2 Hz, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,02 (tt, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 1,90 (qd, J = 12,5, 4,4 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 12,8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 542,14 $[M+1]^+$. |
| ***165*** | *A partir de **S4 -** Véase la nota al pie[2,3]*  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 7,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,84 (dd, J = 11,6, 4,2 Hz, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,05 (ddd, J = 12,4, 8,9, 3,5 Hz, 1H), 1,93 (qd, J = 12,6, 4,3 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 12,8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 544,17 $[M+1]^+$. |

| ***Compuesto*** | ***Método/Producto*** | ***Ácido o éster borónico*** | **$^1$H NMR*; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ***166*** | *A partir de **S4 -** Véase la nota al pie[2,3]*  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 2H), 3,89 - 3,77 (m, 4H), 3,35 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,06 - 2,92 (m, 1H), 2,35 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,68 (d, J = 13,2 Hz, 2H). LC MS *m/z* 597,22 $[M+1]^+$. |
| ***167*** | *A partir de **S4 -** Véase la nota al pie[6]*  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 4H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 1H), 1,90 (qd, J = 12,6, 4,2 Hz, 2H), 1,66 (m, 8H). LCMS *m/z* 474,1 $[M+1]^+$. |

1. Se obtuvieron dos productos en la etapa de hidrólisis. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua) proporcionó los compuestos **148** y **149**.
2. 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**.**

[3] La etapa de acoplamiento de Suzuki se realizó mediante la reacción de **S4** y el éster borónico o ácido borónico adecuado con catalizador de $Pd(PPh_3)_4$ y $Na_2CO_3$. La reacción se realizó en una mezcla de DMF y 1,4-dioxano a 140 °C en condiciones de microondas.

[4] Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN en $H_2O$ con ácido trifluoroacético al 0,1 %.

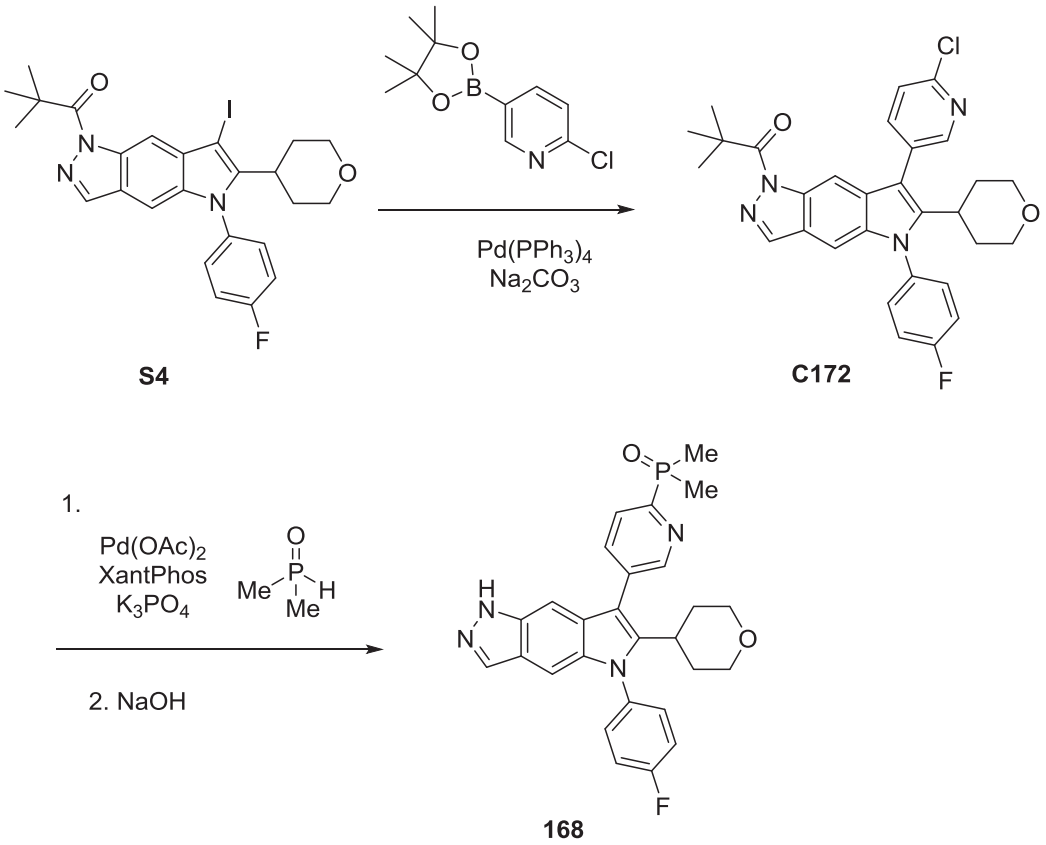
[5] La etapa de acoplamiento de Suzuki se realizó mediante el uso de SPhos Pd G3 y $K_3PO_4$. 2-(4-dimetilfosforilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó mediante el acoplamiento de 2-(4-yodofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y metilfosfonoilmetano mediante el uso de $Pd_2(dba)_3$, xantphos y $NEt_3$.

[6] La etapa de acoplamiento de Suzuki se realizó mediante el uso de $Pd(PPh_3)_4$ y $Na_2CO_3$, con calentamiento en un microondas a 125 °C µW durante 1 hora. La desprotección del grupo pivaloilo se realizó mediante el uso de NaOH en etanol con calentamiento a 50 °C. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN en $H_2O$ con ácido trifluoroacético al 0,1 %. Luego, el producto se trituró con heptano: diclorometano (8:2) para proporcionar el producto **167** 2-[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]pirazol-1-il]-2-metil-propan-1-ol.

***Compuesto 168***

*7-(6-dimetilfosforil-3-piridil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**168**)*

**455**




*Etapa 1. Síntesis de 7-(6-cloro-3-piridil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**C172**)*

A una mezcla de 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (50 mg, 0,09 mmol), 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (26 mg, 0,11 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,004 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 mL) y DMF (0,6 mL) se le agregó una solución de $Na_2CO_3$ (136 µL de 2 M, 0,3 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. Se agregó agua y diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano (x 3). Las fases orgánicas se filtraron a través de un separador de fases, se combinaron y los volátiles se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: $CH_3CN$ al 0-40 % en agua que contenía ácido fórmico) proporcionó el producto como un sólido blanco. 1-[7-(6-cloro-3-piridil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (19,4 mg, 40 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,48 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 8,8, 5,0, 2,6 Hz, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,13 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,22 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,97 (tt, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 1,85 - 1,69 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,55 (s, 9H). LCMS *m/z* 531,1 $[M+1]^+$.

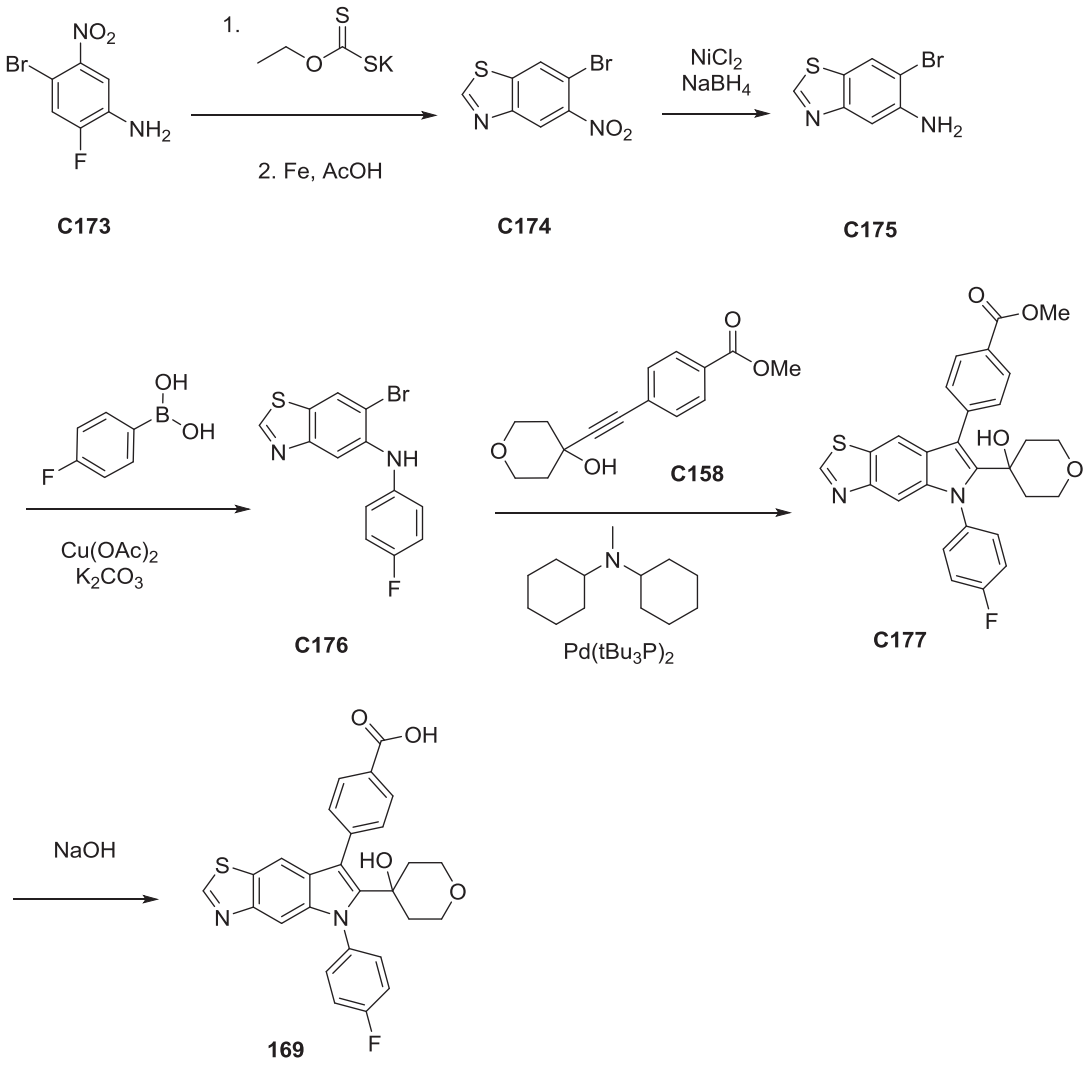
*Etapa 2. Síntesis de 7-(6-dimetilfosforil-3-piridil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**168**)*

**Parte A**. A una mezcla de 1-[7-(6-cloro-3-piridil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (20 mg, 0,037 mmol), $K_3PO_4$ (25 mg, 0,12 mmol), Xantphos (5 mg, 0,009 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,009 mmol) en DMF (500 µL) se le agregó metilfosfonoilmetano (9 mg, 0,12 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante 20 minutos. Se agregó agua y diclorometano. La mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (x 3). Las fases orgánicas se filtraron a través de un separador de fases, se combinaron y los volátiles se evaporaron al vacío. El producto bruto se usó en la siguiente etapa, 1-[7-(6-dimetilfosforil-3-piridil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona.

**Parte B.** A una solución de 1-[7-(6-dimetilfosforil-3-piridil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (de la parte A) en Etanol (1 mL) se le agregó NaOH (150 µL de 1 M, 0,15 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas. Se agregó agua y diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano (x 3). Las fases orgánicas se filtraron a través de un separador de fases, se combinaron y los volátiles se evaporaron al vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN en $H_2O$ con ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto como un sólido blanco. 7-(6-dimetilfosforil-3-piridil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (11 mg, 60 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 9,03 - 8,81 (m, 1H), 8,19 (ddd, J = 7,9, 5,3, 1,0 Hz, 1H), 8,14 (ddd, J = 7,8, 3,6, 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,31 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 10,9, 3,6 Hz, 2H), 3,23 (td, J = 11,3, 3,4 Hz, 2H), 3,07 (tt, J = 11,0, 4,9 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,85 - 1,67 (m, 4H). LCMS *m/z* 489,1 $[M+1]^+$.

***Compuesto 169***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoico (**169**)*




*Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-5-nitro-1,3-benzotiazol (**C174**)*

**Parte A**. Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-5-nitro-anilina **C173** (5 g, 21,3 mmol) y etoxicarbotioilsulfanilo de potasio (7 g, 43,7 mmol) en DMF (60 mL) se agitó durante 18 h a 110 °C. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (200 mL) y HCl concentrado (10 mL). Los precipitados sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración al vacío, y se lavaron con agua para proporcionar 6-bromo-5-nitro-3H-1,3-benzotiazol-2-tiona (6 g, 97 %) que se usó directamente en la parte B. LCMS *m/z* 290,0 $[M+1]^+$.

**Parte B.** A una solución de 6-bromo-5-nitro-3H-1,3-benzotiazol-2-tiona (6 g, 97 %) en AcOH (60 mL), EtOH (15 mL), THF (15 mL) y agua (15 mL) se le agregó Fe (6,6 g, 118,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se secó en $Na_2SO_4$, y se concentró para proporcionar el producto. 6-bromo-5-nitro-1,3-benzotiazol (3,8 g, 69 %). LCMS *m/z* 260,0 $[M+1]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 6-bromo-1,3-benzotiazol-5-amina (**C175**)*

Una solución de 6-bromo-5-nitro-1,3-benzotiazol **C174** (3,8 g, 14,7 mmol) en MeOH (30 mL) y THF (10 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se agregó $NiCl_2$ (2,5 g, 19,3 mmol) y borohidruro de sodio (1,6 g, 42,3 mmol) a la solución en partes. Se agregó una parte adicional de borohidruro de sodio (3 g, 79,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua, se diluyó con $CH_2Cl_2$, y se filtró a través de una capa de Celite®. La capa orgánica se secó en $Na_2SO_4$, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptano) para proporcionar el producto. 6-bromo-1,3-benzotiazol-5-amina (850 mg, 25 %). LCMS *m/z* 230,0 $[M+1]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1,3-benzotiazol-5-amina (**C176**)*

Una mezcla de 6-bromo-1,3-benzotiazol-5-amina (170 mg, 0,74 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (200 mg, 1,4 mmol), acetato de cobre (II) (270 mg, 1,49 mmol) y $K_2CO_3$ (210 mg, 1,52 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó durante 2 días. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una capa de Celite®. Luego, la capa orgánica se lavó con agua, se secó en $Na_2SO_4$, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-30% en heptano) proporcionó el producto. 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1,3-benzotiazol-5-amina (60 mg, 25 %). LCMS *m/z* 323,0 $[M+1]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoico (**169**)*

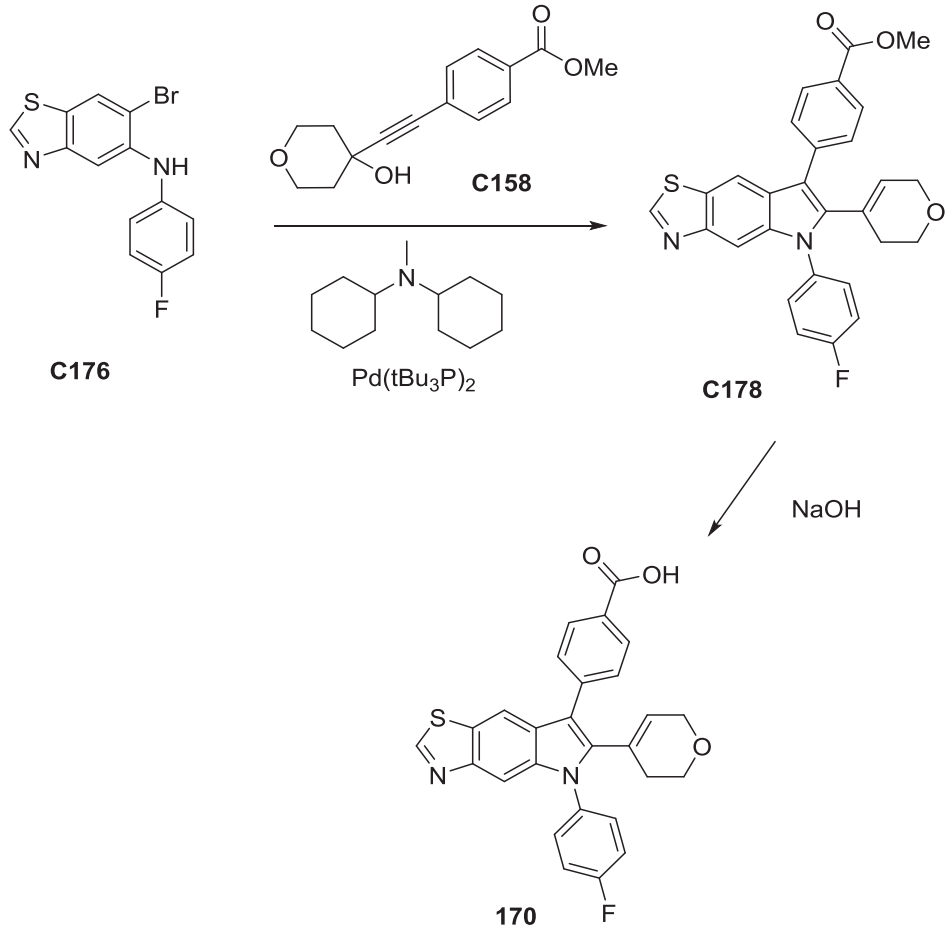
A una mezcla de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1,3-benzotiazol-5-amina **C176** (50 mg, 0,15 mmol), 4-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)etinil]benzoato de metilo (73 mg, 0,28 mmol), y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (85 µL, 0,40 mmol) se le agregó 1,4-dioxano (1,0 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se agregó $Pd(tBu_3P)_2$ (8,5 mg, 0,02 mmol) y la reacción se enjuagó con nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 110 °C durante la noche. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida, se diluyó con $CH_2Cl_2$ (10 mL) y se lavó con agua (8 mL) y salmuera (8 mL). La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-80 % en heptano) proporcionó el producto que se usó en la etapa de hidrólisis posterior. 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoato de metilo (28 mg, 36 %). LCMS *m/z* 503,0 $[M+1]^+$.

A una solución de 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoato de metilo **C177** (28 mg, 36 %) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se le agregó NaOH (1 mL de 1 M, 1,0 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 3, luego, se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: MeOH al 0-5 % en diclorometano), y luego, mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: $CH_3CN$ al 10-100 % en $H_2O$ que contenía ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó el producto. Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoico (7,2 mg,

9 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 9,07 (s, 1H), 8,24 - 8,07 (m, 2H), 7,65 - 7,49 (m, 6H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 3,66 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,77 - 1,62 (m, 2H). LCMS *m/z* 489,0 $[M+1]^+$.

***Compuesto 170***

*Ácido 4-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoico (**170**)*




*Etapa 1. Síntesis de metilo 4-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoato (**C178**)*

Una mezcla de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1,3-benzotiazol-5-amina **C176** (60 mg, 0,19 mmol), 4-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)etinil]benzoato de metilo **C158** (75 mg, 0,29 mmol), y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (110 µL, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se agregó Pd(*t*Bu$_3$P)$_2$ (10 mg, 0,02 mmol), y la mezcla se enjuagó con nitrógeno adicional. El vial de reacción se selló y la mezcla se calentó hasta 110 °C durante la noche. La reacción se concentró casi hasta sequedad a presión reducida. La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (10 mL) y se lavó con agua/salmuera (8 mL). La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida. La

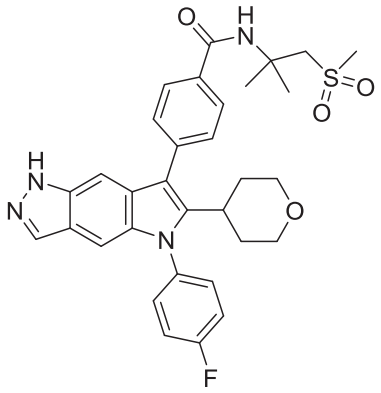
cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-80 % en heptano) proporcionó dos productos **C177** 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoato de metilo (57 mg, 61 %), LCMS *m/z* 503,0 $[M+1]^+$ y 4-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoato de metilo **C178** (20 mg, 22 %), LCMS *m/z* 485,0 $[M+1]^+$. **C178** se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

*Etapa 2. Síntesis de ácido 4-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoico (**170**)*

A una solución de 4-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoato de metilo **C178** (15 mg, 0,031 mmol) en MeOH (2 mL) se le agregó NaOH (300 µL de 1 M, 0,30 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, luego la mezcla se ajustó a pH = 2. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: $CH_3CN$ al 10-90 % en $H_2O$ que contenía ácido fórmico al 0,2 %) proporcionó ácido 4-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7-il]benzoico **170** (5,1 mg, 33 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,20 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 7H), 7,19 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,49 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 1,61 (d, J = 13,1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 471,8 $[M+1]^+$.

***Compuesto 171***

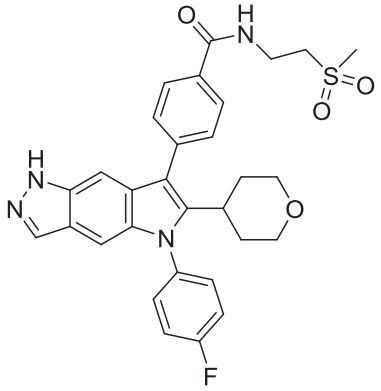
*N-(1,1-dimetil-2-metilsulfonil-etil)-4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzamida (**171**)*



El compuesto **171** se preparó a partir del compuesto **33** y 2-metil-1-(metilsulfonil)propan-2-amina mediante una reacción de acoplamiento de amida con HATU y DIPEA, tal como se describe para el compuesto **145**. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,60 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 2H), 7,66 - 7,56 (m, 4H), 7,51 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,09 (td, J = 11,3, 4,4 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,68 (td, J = 9,7, 8,4, 3,4 Hz, 4H), 1,61 (s, 6H). LCMS *m/z* 589,2 $[M+H]^+$.

***Compuesto 172***

*4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-N-(2-metilsulfoniletil)benzamida (**172**)*

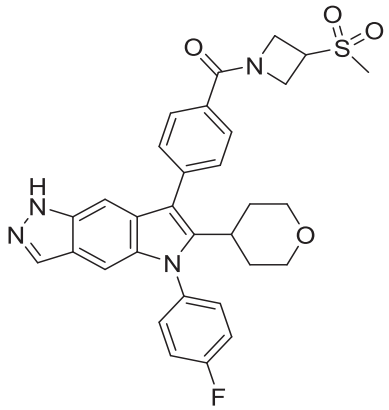


El compuesto **172** se preparó a partir del compuesto **33** y 2-(metilsulfonil)etan-1-amina mediante una reacción de acoplamiento de amida con HATU y DIPEA, tal como se describe para el compuesto **145**.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,59 (s, 1H), 8,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 - 7,91 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,51 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 6H), 3,44 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,99 (s, 1H), 1,66 (d, J = 3,1 Hz, 4H). LCMS *m/z* 561,1 $[M+H]^+$.

***Compuesto 173***

*[4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]-(3-metilsulfonilazetidin-1-il)metanona (**173**)*



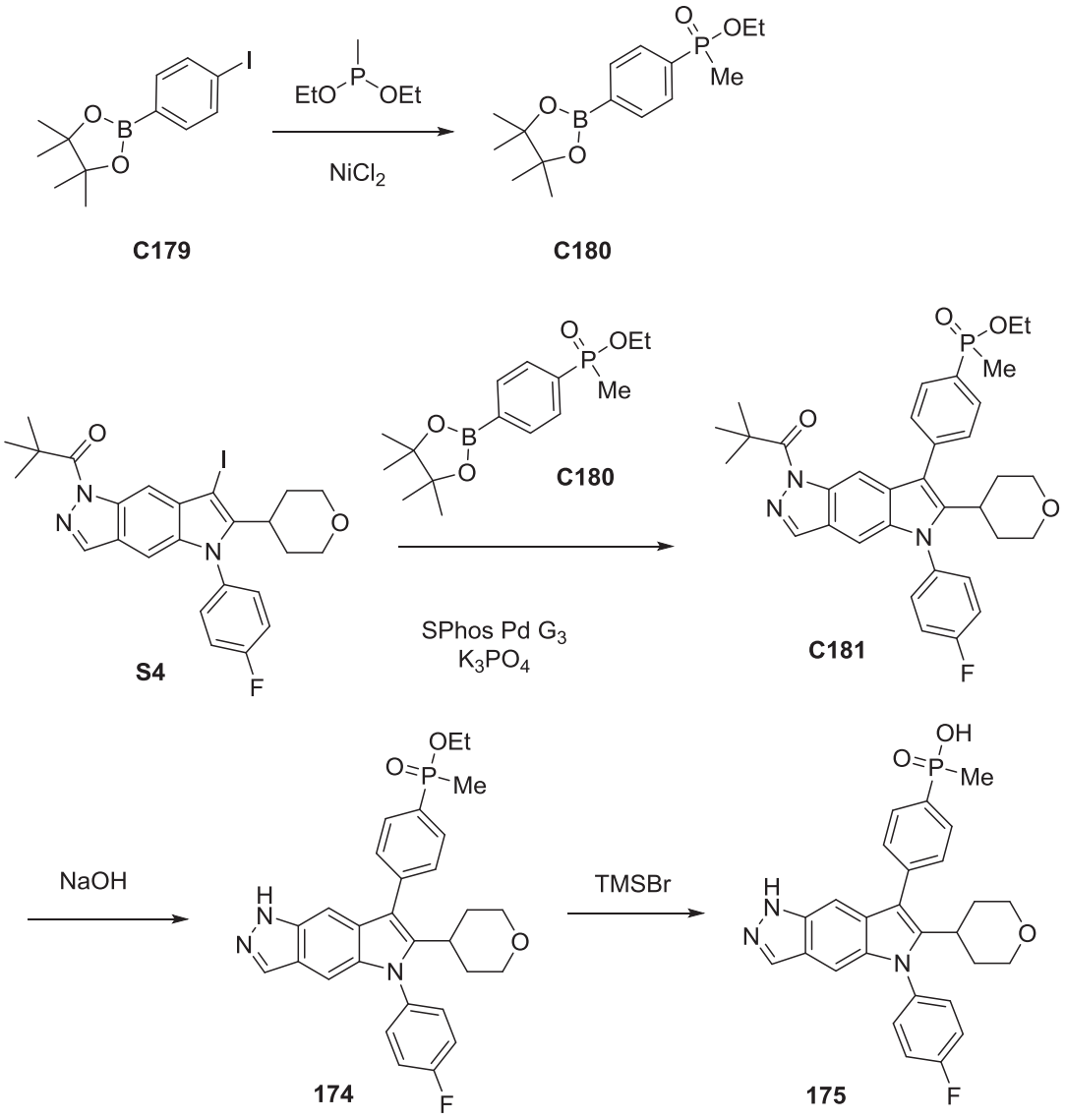
El compuesto **173** se preparó a partir del compuesto **33** y 3-(metilsulfonil)azetidina mediante una reacción de acoplamiento de amida con HATU yd DIPEA, tal como se describe para el compuesto **145**.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,59 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,51 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 3,11 (s, 5H), 3,02 (s, 1H), 1,77 - 1,59 (m, 4H). LCMS *m/z* 573,2 $[M+H]^+$.

**462**

***Compuesto 174 y Compuesto 175***

*7-[4-[etoxi(metil)fosforil]fenil]-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**174**) y ácido [4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]-metil-fosfínico (**175**)*




*Síntesis de 2-[4-[etoxi(metil)fosforil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**C180**)*

Se agregó dietoxi(metil)fosfano (180 mg, 1,32 mmol) a una mezcla de 2-(4-yodofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (330 mg, 1,0 mmol) y $NiCl_2$ (13 mg, 0,10 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 2 h. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: MeOH al 0-8 % en diclorometano) proporcionó el producto como un aceite incoloro 2-[4-[etoxi(metil)fosforil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **C180** (70 mg, 23 %), LCMS *m/z* 331,0 $[M+1]^+$. También se obtuvo el producto de ácido borónico, ácido [4-[etoxi(metil)fosforil]fenil]borónico

(70 mg, 31 %). **C181** se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

*Síntesis de 7-[4-[etoxi(metil)fosforil]fenil]-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol (**174**)*

**Parte A**. Se agregó 1,4-dioxano (500 µL) y agua (100 µL) a un vial cargado con 1-[5-(4-fluorofenil)-7-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **S4** (57 mg, 0,10 mmol), 2-[4-[etoxi(metil)fosforil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **C180** (48 mg, 0,15 mmol), y $K_3PO_4$ (70 mg, 0,33 mmol). La solución se purgó con $N_2$ durante 10 min. Se agregó SPhos Pd G3 (10 mg, 0,013 mmol) y la reacción se calentó hasta 80 °C durante 30 min. Se agregó agua (5 mL) y diclorometano (5 mL), y la mezcla se pasó a través de un separador de fases. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: MeOH al 0-5 % en diclorometano) para proporcionar el producto **C181** como un sólido blanco. 1-[7-[4-[etoxi(metil)fosforil]fenil]-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (55 mg, 88 %). LCMS *m/z* 602,0 [M+1]+.

**Parte B.** A una solución de 1-[7-[4-[etoxi(metil)fosforil]fenil]-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona **C181** (55 mg) en MeOH (1,5 mL) y THF (1,5 mL) se le agregó NaOH (750 µL de 1 M, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Luego, la mezcla se concentró y se ajustó a pH = 2. La mezcla contenía tanto el compuesto **174** como el compuesto **175**. La solución se extrajo con diclorometano y se separó en un separador de fases. La fase orgánica se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: MeOH al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el producto 7-[4-[etoxi(metil)fosforil]fenil]-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol **174** (4,2 mg, 8 %), LMS *m/z* 518,14 $[M+1]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,04 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,40 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,15 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 11,6, 4,1 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,05 (ddd, J = 12,4, 8,9, 3,4 Hz, 1H), 1,99 - 1,71 (m, 5H), 1,66 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H). También se obtuvo una mezcla no separada del compuesto **174** y **175**, y se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

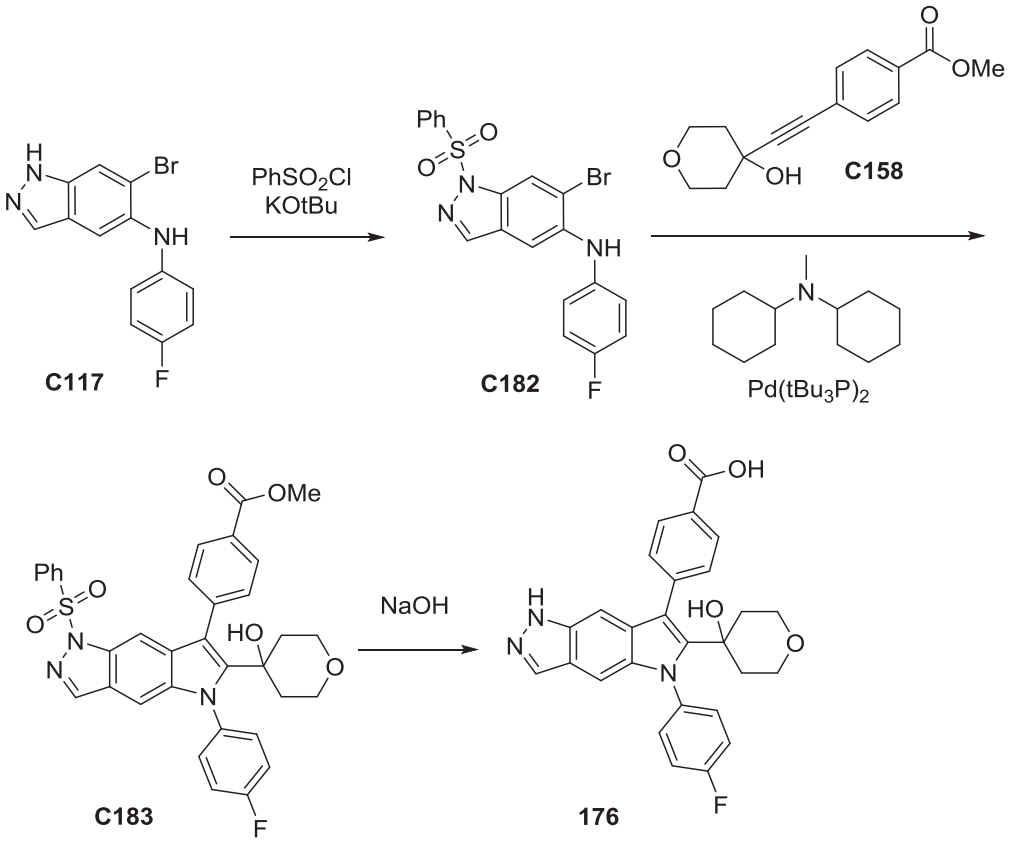
*Síntesis de ácido [4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]fenil]-metil-fosfínico (**175**)*

A una mezcla del compuesto **174** y **175** en diclorometano (2 mL) se le agregó bromuro de trimetilsililo (100 µL, 0,76 mmol). Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna C18. Gradiente: MeCN al 10-90 % en agua que contenía ácido fórmico al 0,2 %) para proporcionar el producto **175**. $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,15 - 7,89 (m, 4H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 10,4 Hz, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,09 - 2,90 (m, 2H), 1,82 (d, J = 14,5 Hz,

4H), 1,59 (d, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 490,0 $[M+1]^+$.

***Compuesto 176***

*Ácido 4-(5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (**176**)*




*Etapa 1. Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-N-(4-fluorofenil)indazol-5-amina (**C182**)*

A una suspensión de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-amina **C117** (2 g, 6,5 mmol) en THF (55 mL) a 1 °C (baño de agua con hielo) se le agregó KOtBu (7,2 mL de 1 M, 7,2 mmol). Después de ~10 min, se agregó cloruro de bencenosulfonilo (1,11 mL, 8,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 min en un baño de enfriamiento. La reacción se inactivó con agua (10 mL), se agitó durante 5 min. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL) y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionó el producto **C182** 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-N-(4-fluorofenil)indazol-5-amina (2,36 g, 81 %). LCMS *m/z* 446,1 $[M+1]^+$. $^1$H NMR mostró que el producto contenía una mezcla de los dos regiosiómeros con el grupo fenilsulfonilo en N1 y $N_2$.

*Etapa 2. Síntesis de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C183**)*

Se agregó 1,4-dioxano (8,2 mL) a una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-N-(4-fluorofenil)indazol-5-amina (394,6 mg, 0,88 mmol) **C182**, 4-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-

il)etinil]benzoato de metilo **C183** (420 mg, 1,6 mmol), y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (478 µL, 2,2 mmol). La mezcla se evacuó y se enjuagó con nitrógeno. Se agregó $Pd(PtBu_3)_2$ (49 mg, 0,096 mmol) y la reacción se evacuó y se enjuagó con nitrógeno una vez más. El vial de reacción se selló y se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró hasta sequedad, se diluyó con diclorometano (10 mL) y se lavó con agua/salmuera (8 mL). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-100% en heptano) proporcionó el producto **C183** (531,8 mg, 94 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72 - 7,61 (m, 6H), 7,59 - 7,49 (m, 4H), 7,40 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,58 (d, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 626,2 $[M+1]^+$.

Etapa 3. *Síntesis de ácido 4-(5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (**176**)*

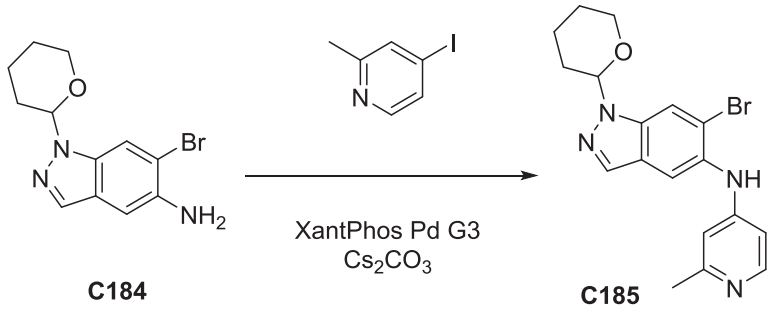
A una solución de 4-[1-(bencenosulfonil)-5-(4-fluorofenil)-6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (44 mg, 0,07 mmol) en metanol (1 mL) y THF (1 mL) se le agregó NaOH (700 µL de 1 M, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 65 °C. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se agregó EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: MeOH al 0-10 % en diclorometano) proporcionó el producto (14,4 mg, 44 %).

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,03 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,13 - 8,03 (m, 2H), 7,98 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 4H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 4H), 1,85 (td, J = 12,7, 12,2, 5,2 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 13,0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 472,2 $[M+1]^+$.

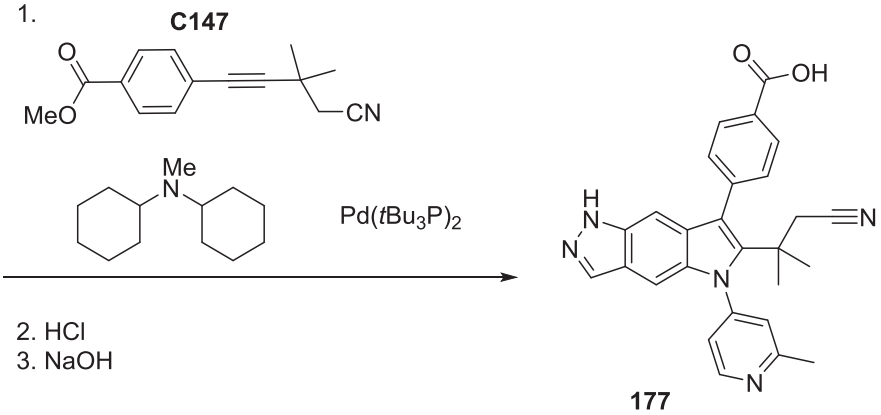
***Compuesto 177***

*Ácido 4-(6-(1-ciano-2-metilpropan-2-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (**177**)*

**466**




**C184** **C185**




**177**

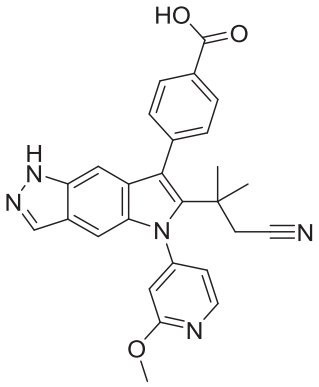
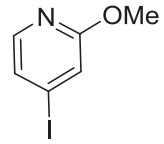
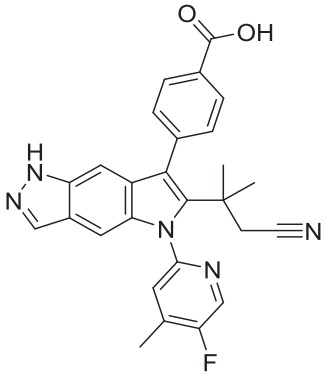
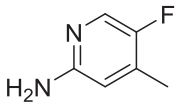
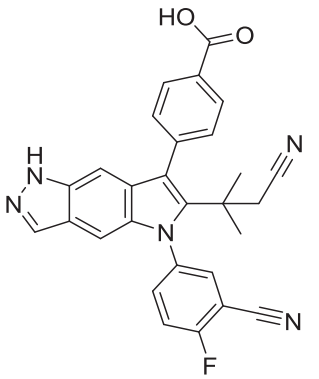
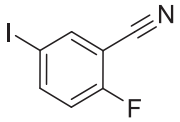
El compuesto **177** se preparó en dos etapas a partir de **C184** mediante N-arilación con 2-metilo 4-yodopiridina, luego, ciclación de Larock con **C147**, tal como se describe para la preparación del compuesto **125**. $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,74 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 1,36 (s, 6H). LCMS *m/z* 450,28 $[M+H]^+$.

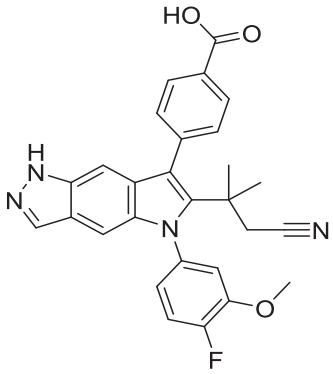
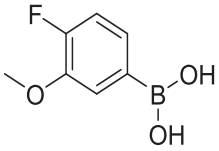
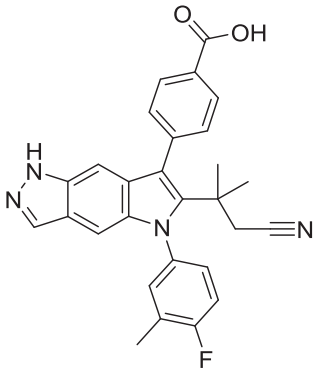
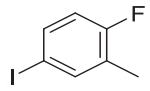
***Compuestos 178-182***

Los compuestos **178-182** (Tabla 13) se prepararon a partir de alquino **C147** y la arilanilina adecuada en dos etapas mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **125**. La arilanilinas se prepararon a partir de **C184** o **C89** y el haluro de arilo adecuado mediante N-arilación mediante el uso de las condiciones de Buchwald. De manera alternativa, la arilanilinas se prepararon a partir de **C95** tal como se describe para la preparación del compuesto **C96**.

*Tabla 13. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 178-183*

| **Compuesto** | **Estructura** | **Yoduro de arilo o anilina** | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|

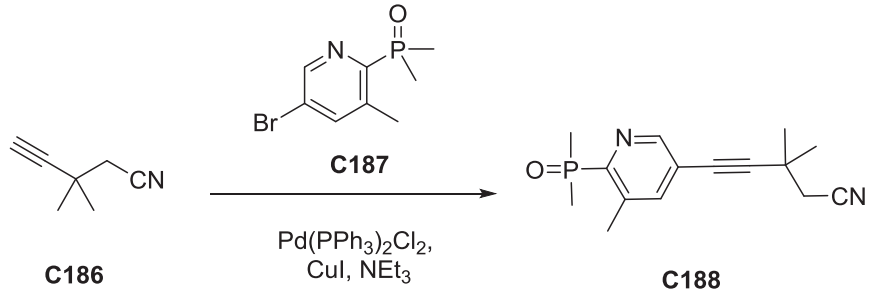
| Compuesto | Estructura | Yoduro de arilo o anilina | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** [M+H]$^+$ |
|---|---|---|---|
| **178**[1] |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,43 (dd, J = 5,4, 0,6 Hz, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 2H), 7,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,61 (s, 2H), 1,37 (mz, 6H). LCMS *m/z* 466,22 [M+H]$^+$. |
| **179**[2] |  |  | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,25-12,84 (bs, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,18 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,47 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,18 (s, 6H). LCMS *m/z* 468,21 [M+H]$^+$. |
| **180**[1] |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,10 (dd, J = 5,6, 2,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,67 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,00 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,59 (s, 2H), 1,33 (s, 6H). LCMS *m/z* 478,32 [M+H]$^+$. |

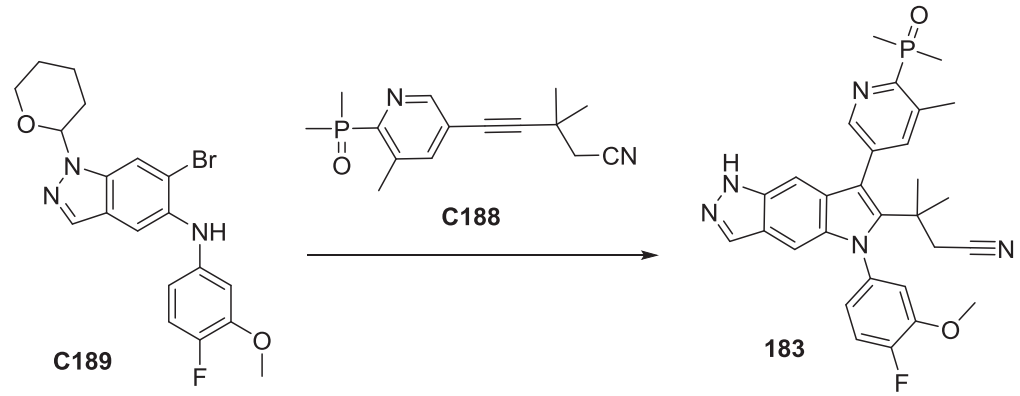
| Compuesto | Estructura | Yoduro de arilo o anilina | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** [M+H]$^+$ |
|---|---|---|---|
| **181**[1] |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,22 - 8,13 (m, 2H), 8,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 11,1, 8,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,5, 3,9, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,69 - 2,49 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 483,37 [M+H]$^+$. |
| **182**[3] |  |  | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 6,95 - 6,81 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,36 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 2,0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 467,36 [M+H]$^+$. |

1. Preparado a partir de **C184**.
2. Preparado a partir de **C95**.
3. Preparado a partir de **C89**.

***Compuesto 183***

*3-(7-(6-(dimetilfosforil)-5-metilpiridin-3-il)-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-6-il)-3-metilbutanofnitrilo (**183**)*

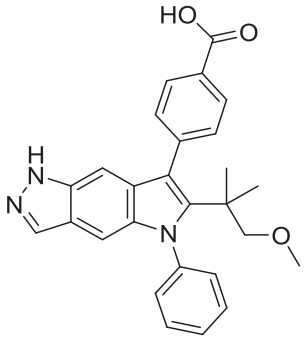



El compuesto **183** se preparó a partir de **C189** y **C188** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **125**. LCMS *m/z* 530,16 $[M+H]^+$.

***Compuesto 184***

*Ácido 4-[6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**184**)*

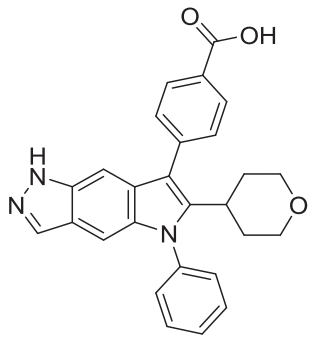


El compuesto **184** se preparó mediante reducción del compuesto **112** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **102**. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,99 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,12 - 8,01 (m, 2H), 7,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,49 (m, 7H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 6,79 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,05 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 440,25 $[M+H]^+$.

***Compuesto 185***

*Ácido 4-(5-fenil-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (**185**)*

**470**

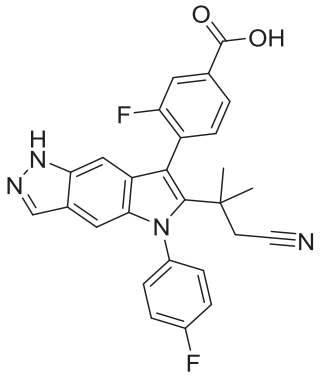


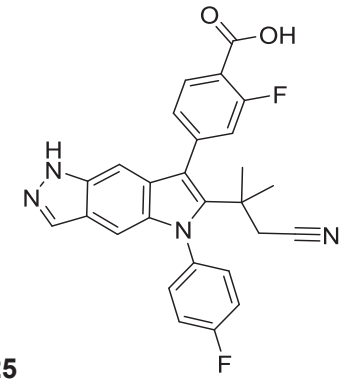
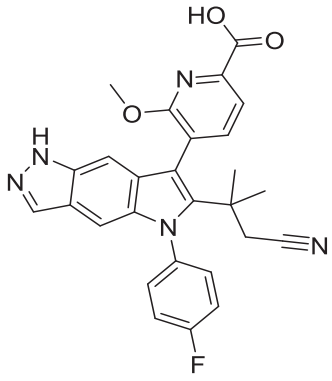
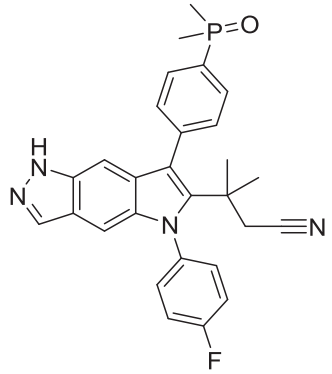
El compuesto **185** se preparó a partir del compuesto **33** mediante el uso del método de reducción descrito para la preparación del compuesto **102**. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,99 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 8,00 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,60 (m, 5H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,14 - 2,96 (m, 3H), 1,77 - 1,59 (m, 4H). LCMS *m/z* 438,27 $[M+H]^+$.

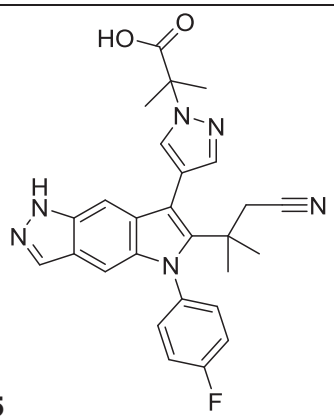
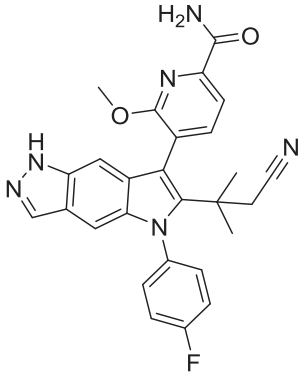
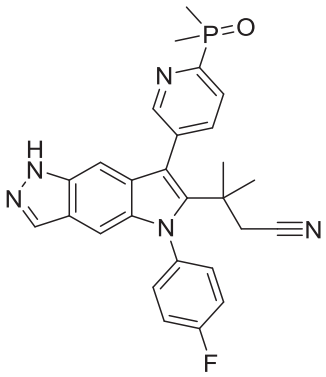
***Compuestos 186-202***

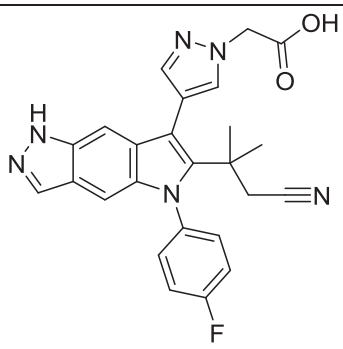
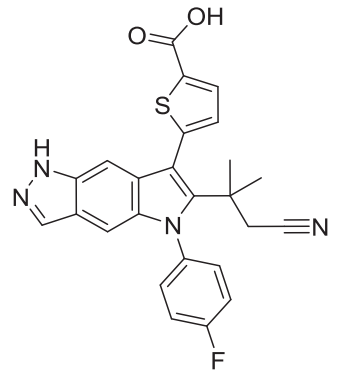
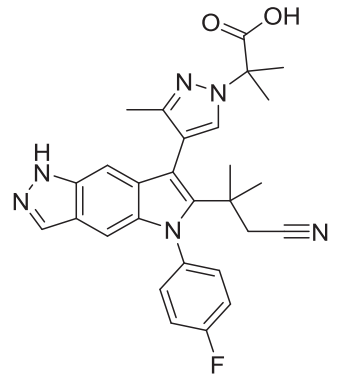
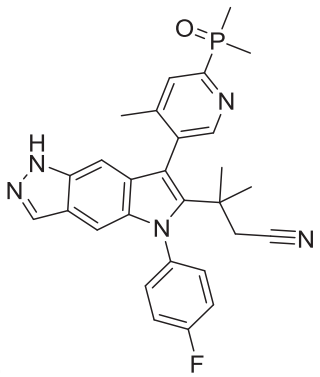
Los compuestos **186-202** (Tabla 14) se prepararon a partir de **C118** o **C117** y el alquino adecuado, tal como se describe para la preparación del compuesto **125** (método de ciclación de Larock). Los alquinos se prepararon a partir de **C186** y el haluro de arilo adecuado, tal como se describe para la preparación del compuesto **C188**. En algunos ejemplos, los compuestos se prepararon mediante acoplamiento de Suzuki a partir de 3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-pirrolo[2,3-f]indazol-6-il]-3-metil-butanonitrilo (véanse los ejemplos **189** y **192** y **195**).

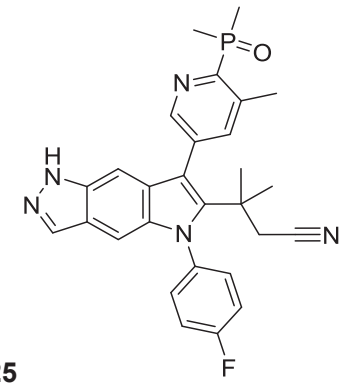
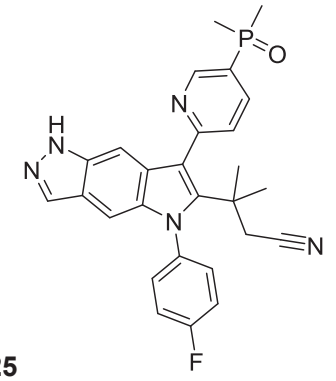
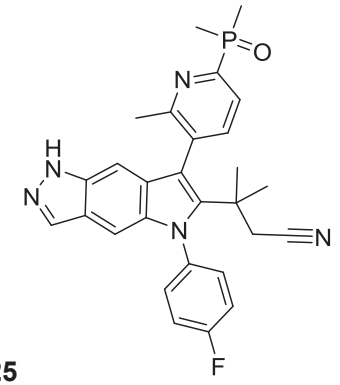
**Tabla 14.** Método de preparación, estructura, y datos fisicoquímicos para los compuestos **186-202**

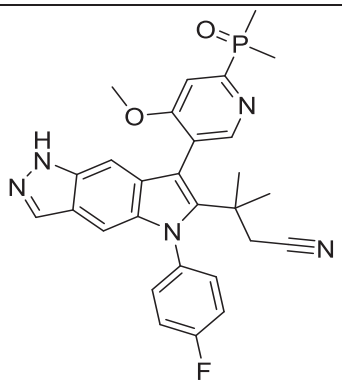
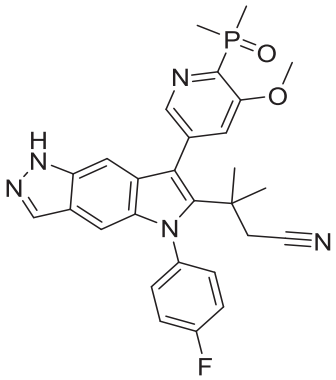
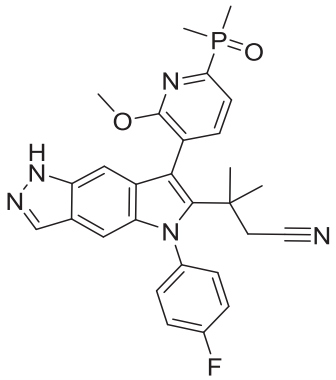
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|
| **186** | Tal como para el compuesto **125**  | NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,40 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 9,8, 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,54 (tt, J = 8,9, 3,1 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,88 - 6,86 (m, 1H), 2,64 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 3,4 Hz, 6H). LCMS *m/z* 471,275 $[M+H]^+$. |
| **187** | Tal como para el compuesto | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,37 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 8,06 - 7,97 (m, |

| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|
| |  **125** | 2H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 6,93 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,66 (s, 2H), 1,26 (s, 6H). LCMS *m/z* 471,23 $[M+H]^+$. |
| **188** | Tal como para el compuesto **125**  | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,18 (s, 1H), 12,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 3H), 6,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 484,28 $[M+H]^+$. |
| **189**[1] | Acoplamiento de Suzuki tal como para el compuesto **6**  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,01 - 7,91 (m, 3H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 6,96 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,58 (s, 2H), 1,90 (d, J = 13,4 Hz, 6H), 1,32 (s, 6H); $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,02 - 7,90 (m, 3H), 7,74 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 2H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 6,96 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,58 (s, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). LCMS *m/z* 485,335 $[M+H]^+$. |
| **190** | Tal como para el compuesto | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,99 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,18 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H), |

| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  **125** | 2,68 (s, 2H), 1,95 (s, 6H), 1,35 (s, 6H). LCMS *m/z* 485,4 [M+H]$^+$. |
| **191** | Tal como para el compuesto  **125** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 1,24 (d, J = 8,6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 483,37 [M+H]$^+$. |
| **192**[1] | Acoplamiento de Suzuki tal como para el compuesto **6**  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,98 - 8,87 (m, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 2H), 7,97 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 6,96 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,61 (s, 2H), 1,92 (dd, J = 13,7, 6,0 Hz, 6H), 1,31 (s, 6H). LCMS *m/z* 486,25 [M+H]$^+$. |
| **193** | Acoplamiento de Suzuki tal como para el compuesto **6** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,26 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 1,37 (s, 6H). LCMS *m/z* 457,36 [M+H]$^+$. |

| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; **LCMS m/z*** [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| **194** | Compuesto **125**[2]<br>  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,97 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 7,25 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,67 (s, 2H), 1,41 (s, 6H). LCMS *m/z* 459,31 [M+H]$^+$. |
| **195**[1] | Acoplamiento de Suzuki tal como para el compuesto **6**<br>  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (ddd, J = 11,3, 4,9, 2,6 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 7,6, 4,9, 2,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,09 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,91 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). LCMS *m/z* 499,4 [M+H]$^+$. |
| **196** | Tal como para el compuesto **125**<br>  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,76 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,90 (dd, J = 13,7, 6,3 Hz, 6H), 1,29 (s, 6H). LCMS *m/z* 500,35 [M+H]$^+$. |

| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|
| **197** | Tal como para el compuesto  **125** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,74 - 8,64 (m, 1H), 7,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,52 - 7,35 (m, 2H), 6,97 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,88 - 2,76 (m, 3H), 2,60 (s, 2H), 1,96 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 6H), 1,31 (s, 6H). LCMS *m/z* 500,34 $[M+H]^+$. |
| **198** | Tal como para el compuesto  **125** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 9,12 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,53 - 8,40 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,98 (d, J = 13,6 Hz, 6H), 1,33 (s, 6H). LCMS *m/z* 486,39 $[M+H]^+$. |
| **199** | Tal como para el compuesto  **125** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,01 (m, 2H), 7,86 - 7,78 (m, 0,5H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 2,5H), 6,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,91 (dd, J = 13,7, 9,9 Hz, 6H), 1,29 (d, J = 1,8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 500,35 $[M+H]^+$. |
| **200** | Tal como para el compuesto **125** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,67 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,70 - 2,49 (m, 2H), 1,92 (dd, J = 13,8, 7,4 Hz, 6H), 1,32 (d, J = 11,4 Hz, 6H). LCMS *m/z* 516,42 $[M+H]^+$. |

| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| **201** | Tal como para el compuesto **125**  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,59 (qd, J = 6,4, 3,1 Hz, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,75 - 2,52 (m, 2H), 1,98 (d, J = 13,7 Hz, 6H), 1,32 (m, 6H). LCMS *m/z* 516,33 $[M+H]^+$. |
| **202** | Tal como para el compuesto **125**  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,01 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,70 - 2,50 (m, 2H), 1,91 (dd, J = 13,7, 7,2 Hz, 6H), 1,32 (d, J = 12,8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 516,25 $[M+H]^+$. |

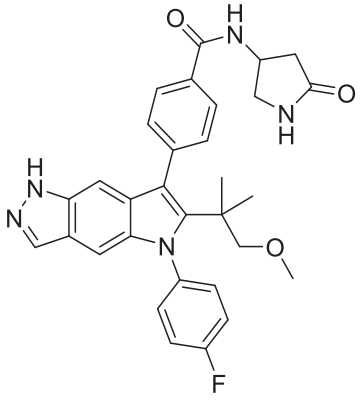
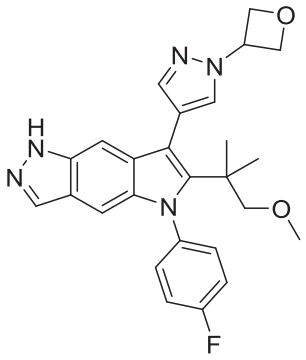
1. Preparado mediante acoplamiento de Suzuki a partir de 3-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-7-yodo-pirrolo[2,3-f]indazol-6-il]-3-metil-butanonitrilo.
2. Intermedio protegido con tosilo. 5-(4-ciano-3,3-dimetil-but-1-inil)tiofeno-2-carboxilato de metilo.

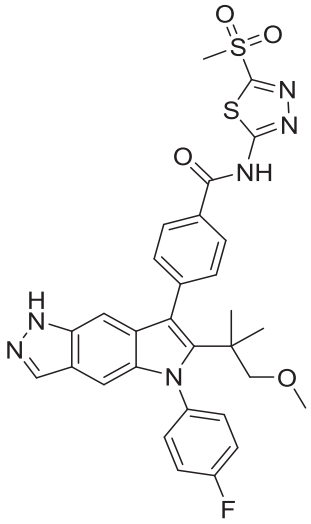
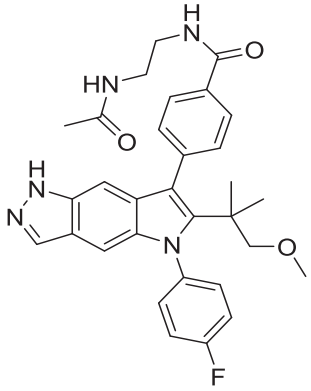
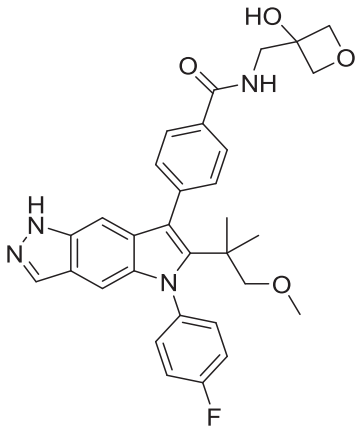
***Compuestos 203-254***

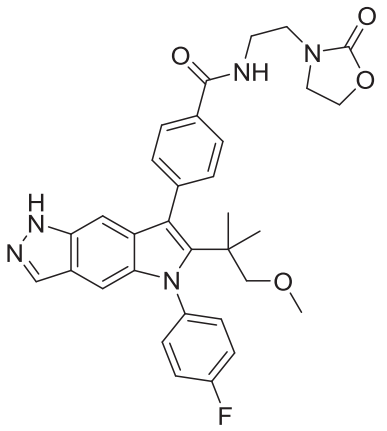
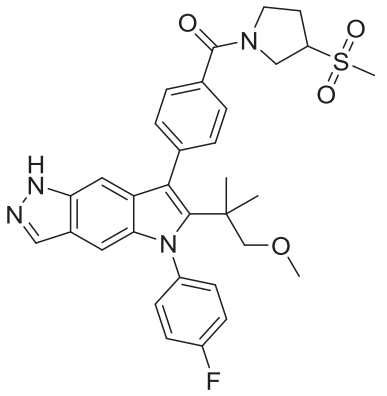
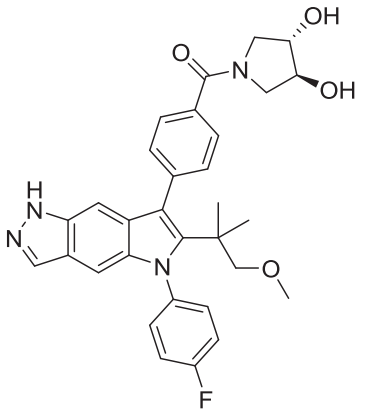
Los compuestos **203-254** (Tabla 15) se prepararon a partir del compuesto **112** mediante

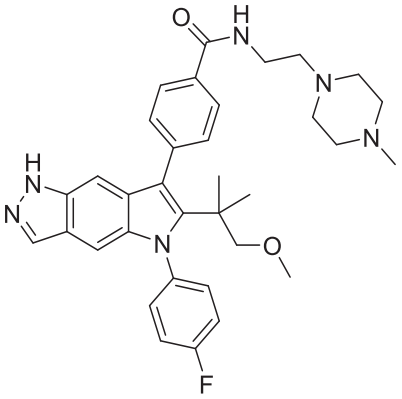
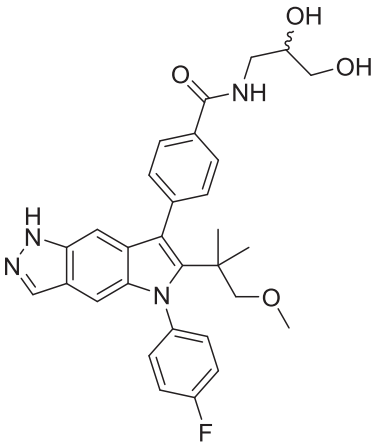
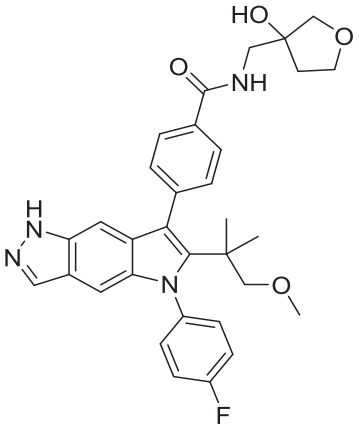
acoplamiento de amida con la amina adecuada, tal como se describe para la preparación del compuesto **128**. En algunos ejemplos, los compuestos se preparan mediante acoplamiento de Suzuki del ácido borónico adecuado con **S11**, tal como se describe para la preparación del compuesto **127.** En algunos ejemplos, los compuestos se preparan mediante la formación de indol de Larock de acuerdo con el método descrito para el compuesto **119**.

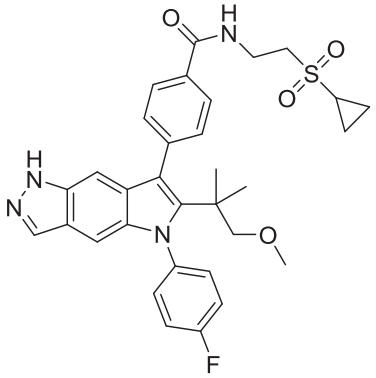
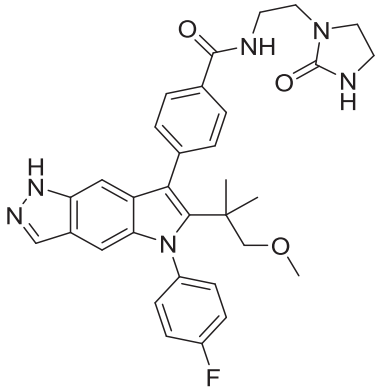
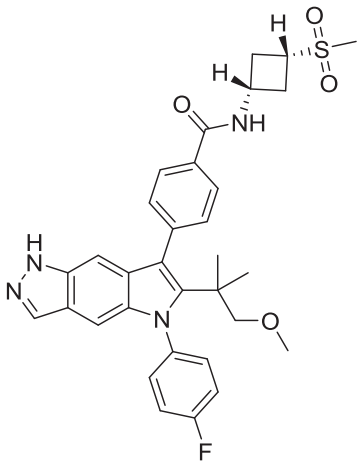
*Tabla 15. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 203-254*

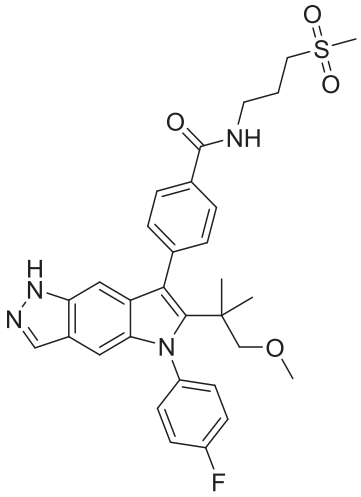
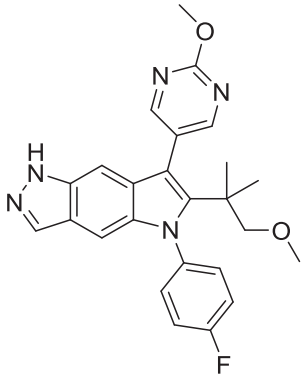
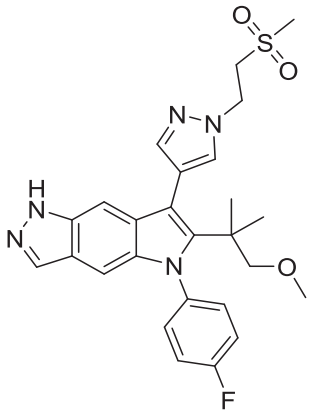
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| **203** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,52 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,88 - 6,78 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 10,0, 7,3 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 10,1, 4,6 Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,33 (dd, J = 16,8, 5,5 Hz, 1H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 540,4 [M+H]$^+$. |
| **204** | Tal como para el compuesto **127** a partir de **S11**  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,91 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,09 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,76 - 5,62 (m, 1H), 5,14 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,20 (s, 6H). LCMS *m/z* 460,3 [M+H]$^+$. |
| **205** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,84 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 6,87 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,13 (s, 6H). LCMS *m/z* |

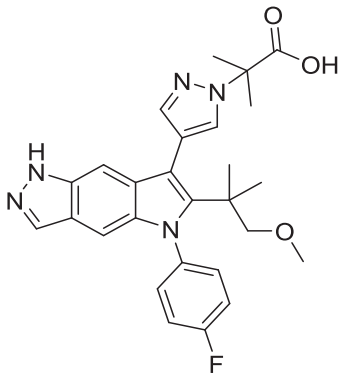
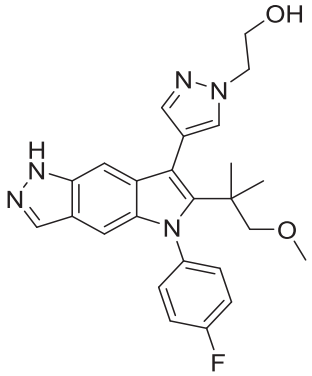
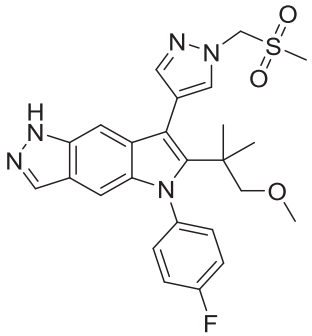
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | 619,28 [M+H]$^+$. |
| **206** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,50 (s, 1H), 8,62 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 8,6, 5,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 542,43 [M+H]$^+$. |
| **207** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,49 (s, 1H), 8,72 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,99 (dm, 3H), 7,63 - 7,52 (m, 4H), 7,49 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 2H), 6,89 - 6,76 (m, 2H), 4,57 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,12 - 2,97 (m, 6H), 1,11 (d, J = 3,6 Hz, 6H). El metileno de $NH_2CH_2$ se superpone con el agua. LCMS *m/z* 543,38 [M+H]$^+$. |
| **208** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,47 (s, 1H), 8,69 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,58 |

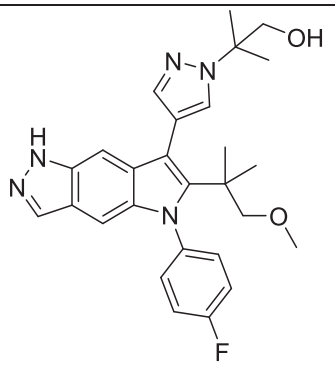
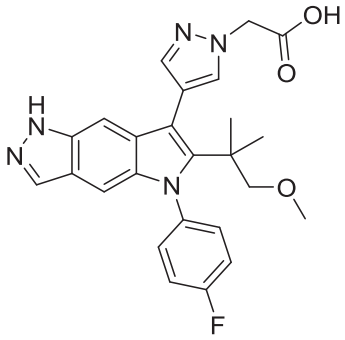
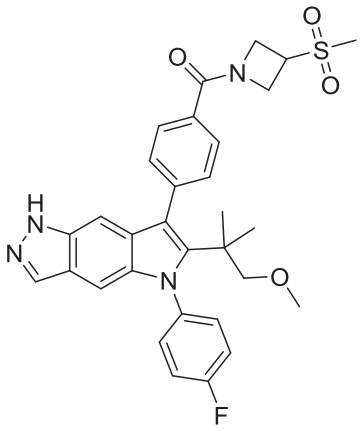
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 8,9, 7,1 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). 2H se superpone con la señal de agua. LCMS *m/z* 570,42 [M+H]$^+$. |
| **209** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,49 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,65 (m 2H), 7,59 (m, 2H), 7,56 - 7,43 (m, 4H), 6,88 (m, 1H), 6,83 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 1,12 (s, 6H). LCMS *m/z* 589,39 [M+H]$^+$. |
| **210** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,49 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,43 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,03 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 11,1, 3,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 3,07 (s, 2H), 3,01 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,12 (s, 6H). 2H probablemente detrás del pico de agua. LCMS *m/z* 543,38 [M+H]$^+$. |
| **211** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,49 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H), |

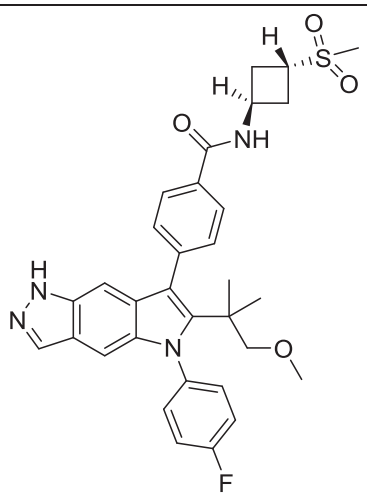
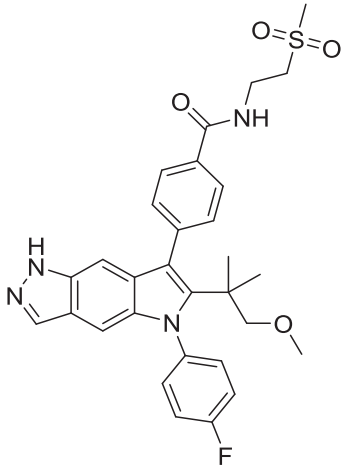
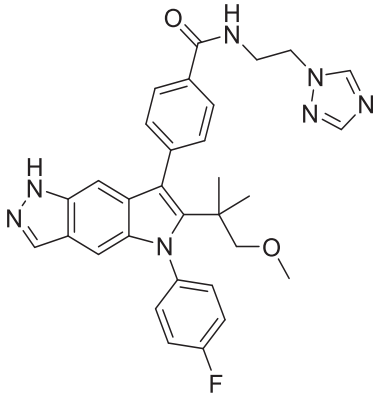
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | 6,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). Hay 12H metilenos que probablemente están detrás de las señales de agua y DMSO. LCMS *m/z* 583,47 [M+H]$^+$. |
| **212** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,49 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 8,7, 4,9 Hz, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 4H), 6,83 (dt, J = 5,1, 1,2 Hz, 2H), 3,69 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 11,9, 6,5 Hz, 2H; se superpone con el agua), 3,26 (dt, J = 12,9, 6,1 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 531,37 [M+H]$^+$. |
| **213** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,49 (s, 1H), 8,55 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,05 - 7,90 (m, 3H), 7,57 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,89 - 3,74 (m, 3H), 3,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,03 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,01 (dt, J = 12,6, 8,6 Hz, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 1H), 1,11 (s, 6H). *1H se superpone con el agua. LCMS *m/z* 557,42 [M+H]$^+$. |
| **214** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,48 (s, 1H), 8,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 - |

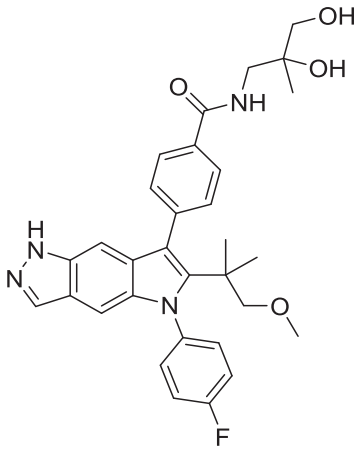
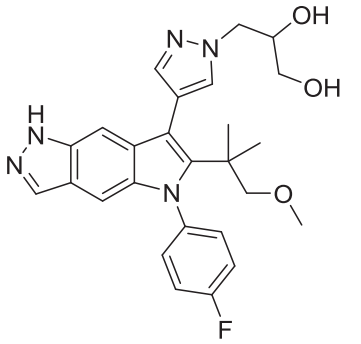
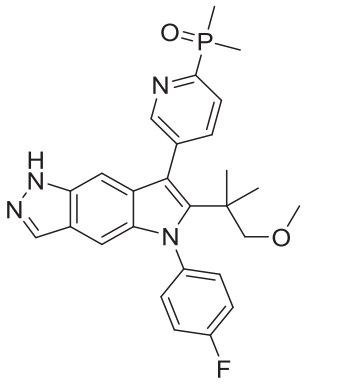
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | 6,77 (m, 2H), 3,77 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,85 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 1,11 (s, 6H), 1,05 (m, 4H). LCMS *m/z* 589,39 [M+H]$^+$. |
| **215** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,48 (s, 1H), 8,64 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,04 - 7,85 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,31 - 3,23 (m, 4H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 569,47 [M+H]$^+$. |
| **216** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,51 (s, 1H), 8,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,49 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,79 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 2H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 589,34 [M+H]$^+$. |
| **217** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,52 (s, 1H), 8,69 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,04 - 7,91 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,23 (dd, J = |

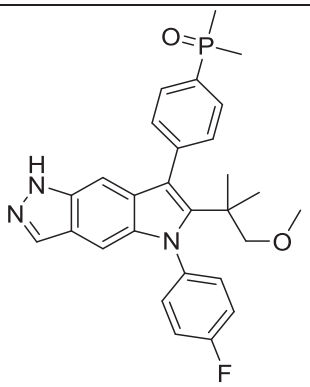
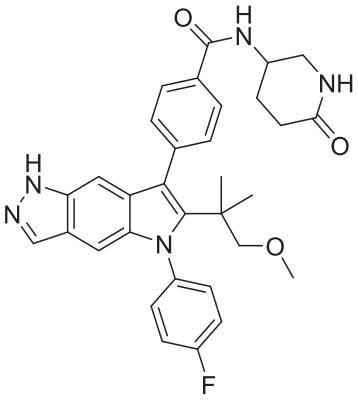
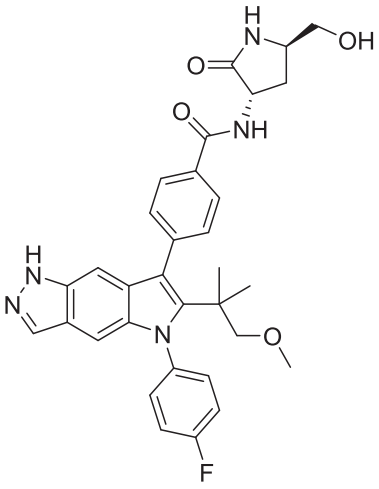
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | 9,8, 6,1 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (m, 6H), 2,01 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 1,11 (s, 6H). 2H de $CH_2$ detrás del pico de agua. LCMS *m/z* 577,38 [M+H]$^+$. |
| **218** | Tal como para el compuesto **127** a partir de **S11**<br>  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,62 (s, 2H), 7,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,28 (m, 2H), 7,00 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 1,16 (s, 6H). LCMS *m/z* 446,26 [M+H]$^+$. |
| **219** | Tal como para el compuesto **127** a partir de **S11**<br>  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,10 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 6,9, 5,9 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,91 (m, 3H), 1,20 (s, 6H). LCMS *m/z* 510,28 [M+H]$^+$. |
| **220** | Tal como para el compuesto **127** a partir de **S11** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,14 |

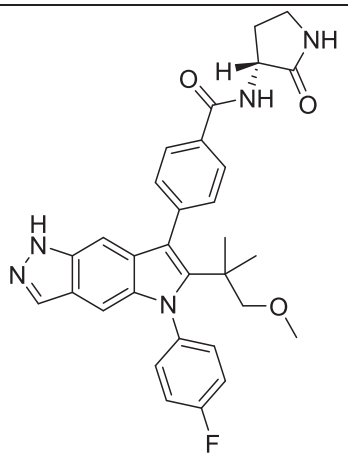
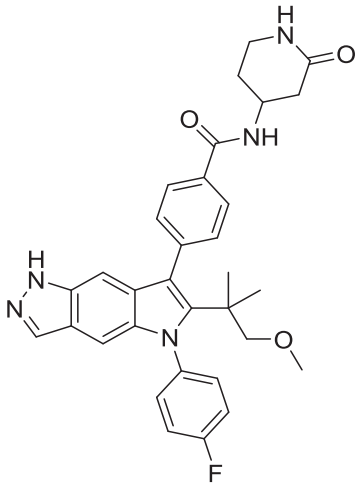
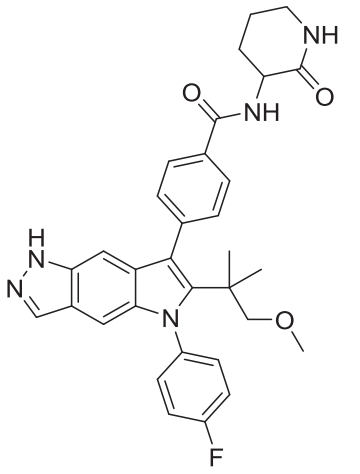
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,20 (s, 6H). LCMS *m/z* 490,33 [M+H]$^+$. |
| **221** | Tal como para el compuesto **127** a partir de **S11**  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,90 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,14 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,20 (s, 6H). LCMS *m/z* 448,29 [M+H]$^+$. |
| **222** | Tal como para el compuesto **127** a partir de **S11**  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,92 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,12 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,06 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,21 (s, 6H). LCMS *m/z* 496,29 [M+H]$^+$. |
| **223** | Tal como para el compuesto **127** a partir de **S11** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 2H), 7,25 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 1,30 (s, 6H). LCMS *m/z* 476,33 [M+H]$^+$. |

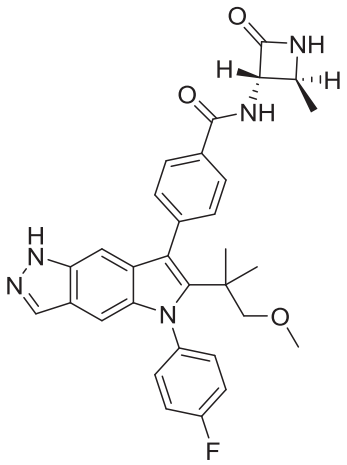
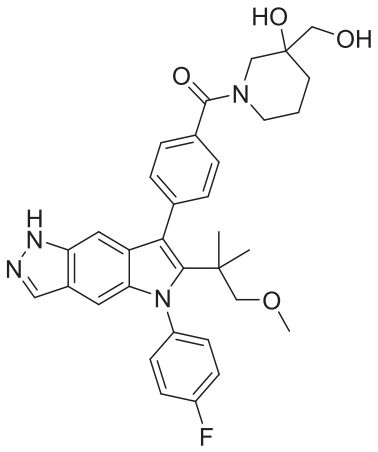
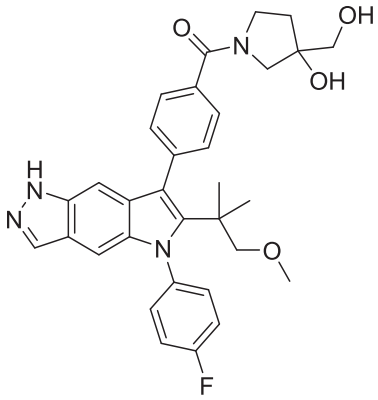
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| **224** | Tal como para el compuesto **127** a partir de **S11**<br>  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,90 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,22 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,21 (s, 6H). LCMS *m/z* 462,24 [M+H]$^+$. |
| **225** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***<br>  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,48 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,64 - 7,53 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,36 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,12 (s, 6H). LCMS *m/z* 575,26 [M+H]$^+$. |
| **226** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,50 (s, 1H), 8,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,04 - 7,91 (m, 3H), 7,63 - 7,52 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,66 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 3,98 - 3,78 (m, 1H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), |

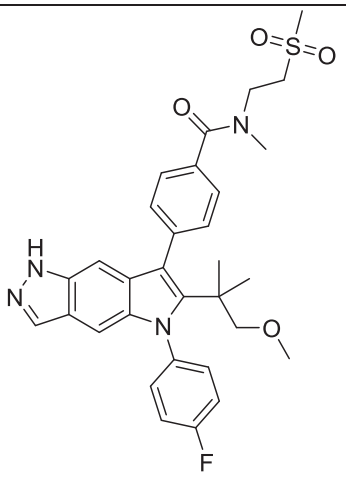
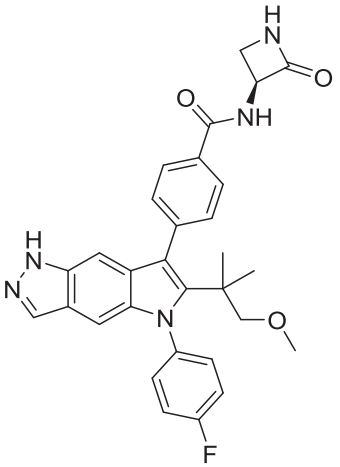
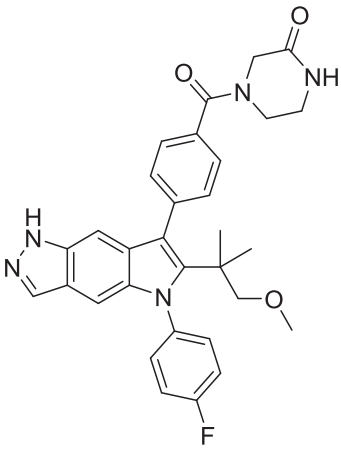
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | 1,10 (s, 6H). LCMS *m/z* 589,35 [M+H]$^+$. |
| **227** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,49 (s, 1H), 8,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 3H), 7,62 - 7,53 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 - 6,80 (m, 2H), 3,75 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 563,29 [M+H]$^+$. |
| **228** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,48 (s, 1H), 8,71 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (m, 3H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 552,27 [M+H]$^+$. |
| **229** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,50 (s, 1H), 8,45 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,00 |

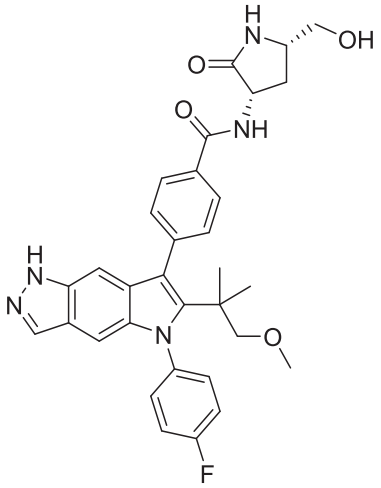
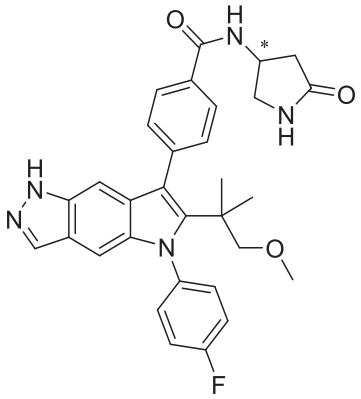
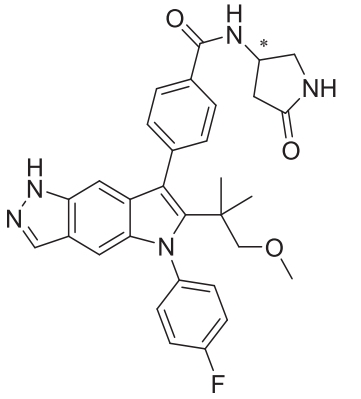
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,42 m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,11 (m, 9H). LCMS *m/z* 545,34 [M+H]$^+$. |
| **230** | Tal como para el compuesto **127** a partir de **S11**  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,90 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,13 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 14,0, 4,6 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (dq, J = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,20 (s, 6H). LCMS *m/z* 478,29 [M+H]$^+$. |
| **231** | Tal como para el compuesto **127** a partir de **S11**  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,87 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,15 (ddd, J = 7,8, 5,3, 0,9 Hz, 1H), 8,09 (ddd, J = 7,8, 3,6, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 6,93 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,10 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,90 (m, 6H), 1,15 (s, 6H). LCMS *m/z* 491,32 [M+H]$^+$. |
| **232** | Tal como para el compuesto **127** a partir de **S11** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 6,92 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,10 |

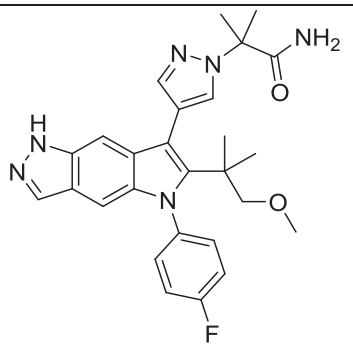
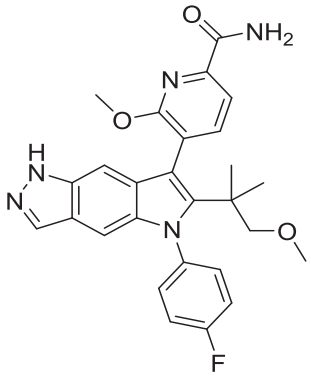
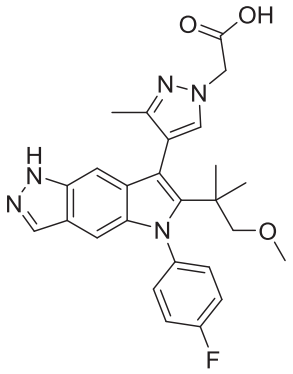
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,16 (s, 6H). LCMS *m/z* 490,33 [M+H]$^+$. |
| **233** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,51 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 3H), 7,62 - 7,52 (m, 4H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,41 - 2,27 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,11 (s, 6H). Un CH probablemente se superpone con el pico de agua. LCMS *m/z* 554,44 [M+H]$^+$. |
| **234** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,50 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,62 - 7,52 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,99 (br s, 1H), 4,72 (q, J = 9,3 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,27 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 570,46 [M+H]$^+$. |
| **235** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,49 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 4H), 7,49 (t, J = |

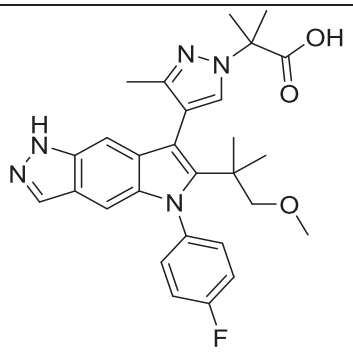
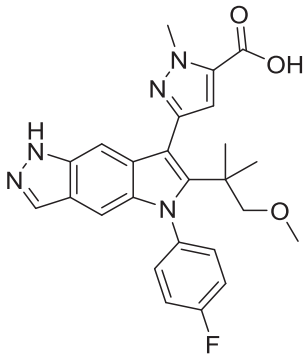
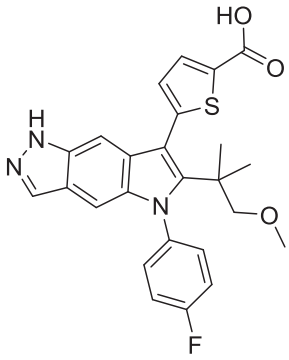
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | 8,6 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,63 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,08 (p, J = 9,6 Hz, 1H), 1,12 (s, 6H). LCMS *m/z* 540,4 [M+H]$^+$. |
| **236** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,50 (s, 1H), 8,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 3H), 7,66 - 7,52 (m, 5H), 7,49 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,40 - 2,24 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 554,44 [M+H]$^+$. |
| **237** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,48 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,87 (m, 3H), 1,12 (s, 6H). LCMS *m/z* 554,39 [M+H]$^+$. |
| **238** | Tal como para el *compuesto **128*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,51 |

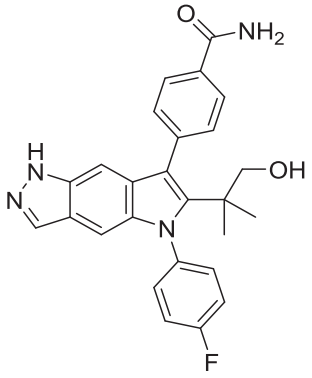
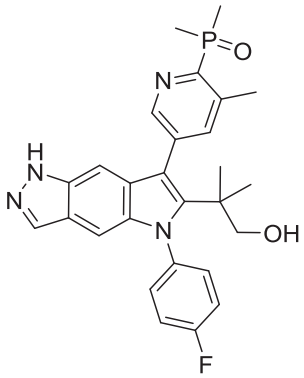
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| | *a partir de* ***112***  | (s, 1H), 9,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,60 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 540,44 [M+H]$^+$. |
| **239** | Tal como para el *compuesto* ***128*** *a partir de* ***112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,48 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,49 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,30 - 3,11 (m, 3H), 3,07 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,93 - 1,64 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,12 (s, 6H). LCMS *m/z* 571,41 [M+H]$^+$. |
| **240**[1] | Tal como para el *compuesto* ***128*** *a partir de* ***112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,47 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,42 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,01 - 4,82 (m, 2H), 3,66 (m, 3H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,06 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,12 (s, 6H). LCMS *m/z* 557,42 [M+H]$^+$. |
| **241** | Tal como para el *compuesto* ***128*** *a partir de* ***112*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,47 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 - 7,39 (m, |

| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | 8H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,55 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,06 (s, 5H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 1,11 (s, 6H). NMR muestra confórmeros. LCMS *m/z* 577,42 [M+H]$^+$. |
| **242** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,50 (s, 1H), 9,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,52 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). Probablemente hay un C-H detrás del pico de agua. LCMS *m/z* 526,4 [M+H]$^+$. |
| **243** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,48 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 4H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,12 (s, 6H). Probablemente hay un multiplete $CH_2$ detrás del pico de agua. LCMS *m/z* 540,44 [M+H]$^+$. |
| **244** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,49 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 |

| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 4H), 7,49 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,90 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,69 (q, J = 9,3 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 1,75 (q, J = 10,4 Hz, 1H), 1,12 (s, 6H). LCMS *m/z* 570,51 [M+H]$^+$. |
| **245** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 6,92 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,85 - 4,80 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 10,5, 7,4 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 10,5, 4,5 Hz, 1H), 3,10 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,80 (dd, J = 17,3, 8,6 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 17,3, 5,5 Hz, 1H), 1,16 (s, 6H). LCMS *m/z* 540,34 [M+H]$^+$. |
| **246** | Tal como para el *compuesto **128** a partir de **112***  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,85 - 4,79 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 10,5, 4,6 Hz, 1H), 3,10 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,80 (dd, J = 17,2, 8,6 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 17,2, 5,5 Hz, 1H), 1,16 (s, 6H). LCMS *m/z* 540,39 [M+H]$^+$. |
| **247** | Tal como para el *compuesto **127** a partir de **S11*** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 4H), 7,31 (s, |

| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | 1H), 7,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,14 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,81 (s, 6H), 1,13 (s, 6H). LCMS *m/z* 489,42 [M+H]$^+$. |
| **248** | Tal como para el *compuesto **127** a partir de **S11***  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,49 (s, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). LCMS *m/z* 488,38 [M+H]$^+$. |
| **249** | Tal como para el *compuesto **127** a partir de **S11***  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,12 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,93 (m, 1,1 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,13 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,20 (m, 6H). LCMS *m/z* 476,41 [M+H]$^+$. |
| **250** | Tal como para el *compuesto **127** a partir de **S11*** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,11 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,07 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,92 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,20 (d, J = 11,5 Hz, 6H). LCMS *m/z* 504,41 |

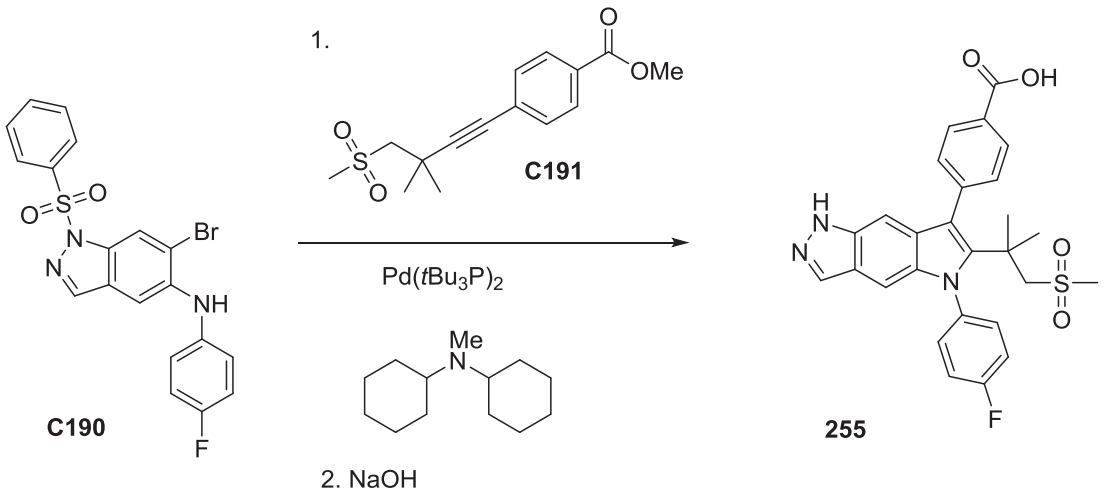
| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | [M+H]$^+$. |
| **251** | Tal como para el *compuesto **127** a partir de **S11***  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,12 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,20 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,21 (s, 6H). LCMS *m/z* 462,37 [M+H]$^+$. |
| **252** | Tal como para el *compuesto **127** a partir de **S11***  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 6,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,18 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,24 (s, 6H). LCMS *m/z* 464,32 [M+H]$^+$. |
| **253** | Tal como para el *compuesto **128*** a partir de ***119*** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,92 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 1,11 (s, 6H). LCMS *m/z* 443,36 [M+H]$^+$. |

| Compuesto | Método/Producto | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|
| |  | |
| **254** | *Método de Larock tal como para el compuesto **119***  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,67 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,37 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,03 - 1,88 (m, 6H), 1,10 (s, 6H). LCMS *m/z* 491,23 [M+H]$^+$. |

1. Ácido borónico protegido

***Compuesto 255***

*Ácido 4-[6-(1,1-dimetil-2-metilsulfonil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico* **(255)**

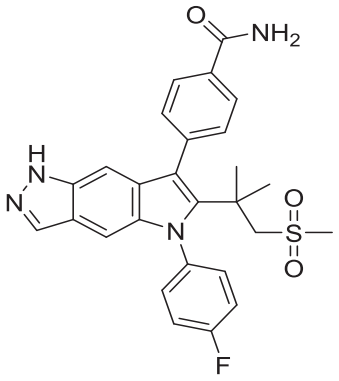
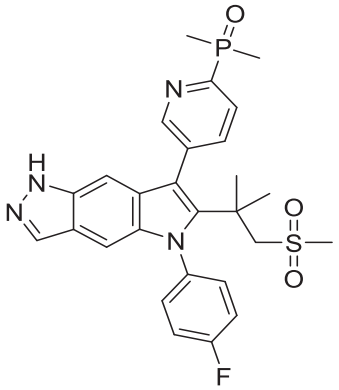


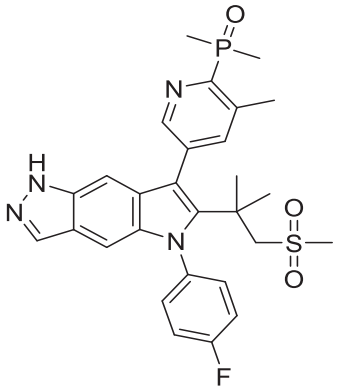
Los compuestos **255-258** (Tabla 16) se prepararon a partir de **C190** y **C191** mediante ciclación de indol de Larock, seguido por la remoción del grupo N-tosilo y éster de metilo mediante hidrólisis, tal como se describe para el compuesto **125**.

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 - 8,10 (m, 2H), 7,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 6,92 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,40 (s, 6H). LCMS *m/z* 506,31 $[M+H]^+$.

***Compuestos 256-258***

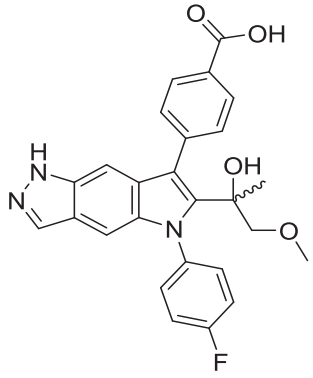
*Tabla 16. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 256-258*

| Compuesto | Estructura | Método | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **256** |  | Tal como para el compuesto **255** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,51 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). $CH_2$ se superpone con el pico de agua. LCMS *m/z* 505,36 $[M+H]^+$. |
| **257** |  | Tal como para el compuesto **255** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,93 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 - 8,09 (m, 2H), 7,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 6,90 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,91 (dd, J = 13,7, 6,9 Hz, 6H), 1,38 (s, 6H). LCMS *m/z* 539,4 $[M+H]^+$. |

| Compuesto | Estructura | Método | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** [M+H]$^+$ |
|---|---|---|---|
| **258** |  | Tal como para el compuesto **255** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,76 - 8,63 (m, 1H), 7,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,90 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (br s, 3H), 1,94 (dd, J = 13,5, 7,8 Hz, 6H), 1,38 (s, 6H). LCMS *m/z* 553,18 [M+H]$^+$. |

***Compuesto 259***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(1-hidroxi-2-metoxi-1-metil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**259**)*



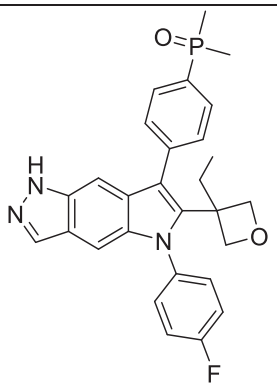
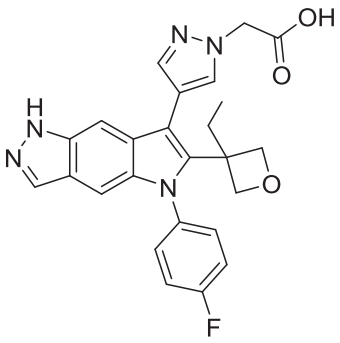
El compuesto **259** se preparó a partir de **C190** y 4-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-but-1-inil)benzoato de metilo mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **255**.

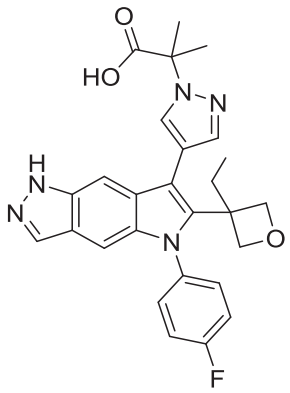
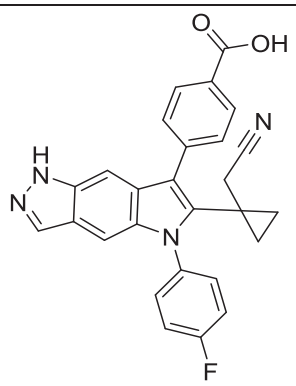
***Compuestos 260-277***

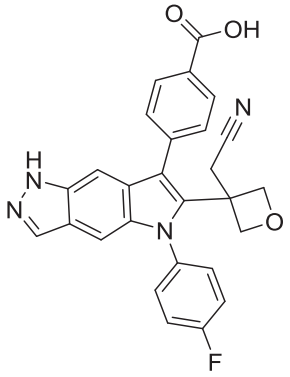
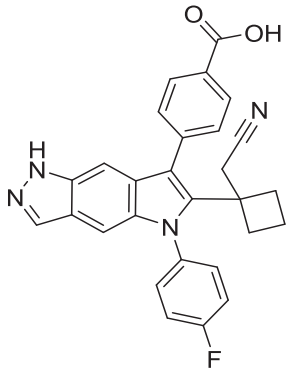
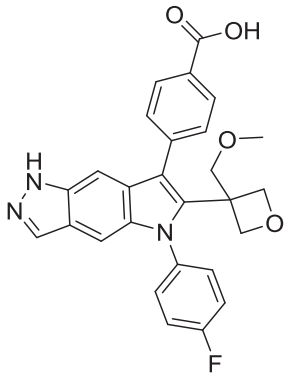
Los compuestos **260-277** (Tabla 17) se prepararon a partir de **C1** y el alquino adecuado mediante el uso de las vías descritas para los compuestos **107-111**. En algunos ejemplos, los compuestos se prepararon a partir de **C117** o **C190** mediante el uso del método de indol de Larock tal como se describe para el compuesto **125**.

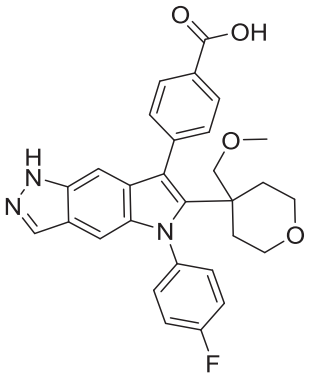
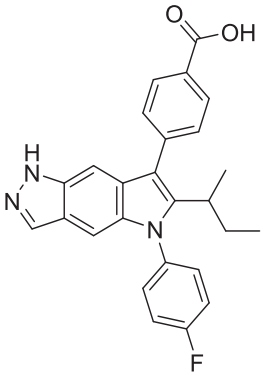
$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,52 (s, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 3H), 7,60 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 4H), 6,97 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,22 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). LCMS *m/z* 460,34 [M+H]$^+$.

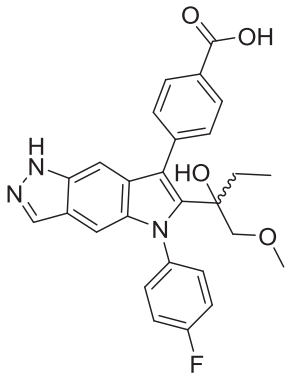
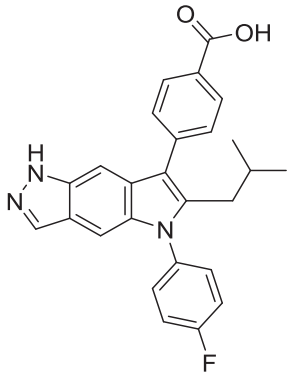
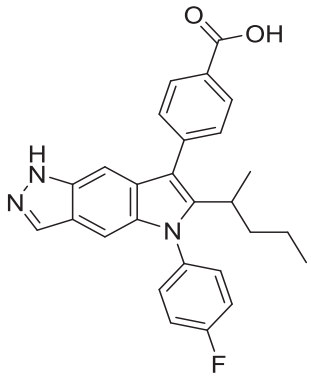
*Tabla 17. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 260-277*

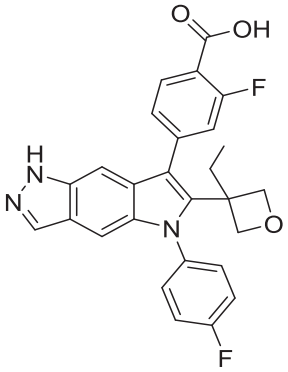
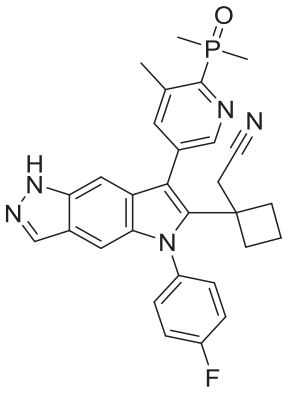
| Compuesto | Estructura | Método | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **260** |  | Método de Suzuki. Tal como para los compuestos **107-111**. | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 2,19 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS *m/z* 488,34 $[M+H]^+$. |
| **261** |  | Método de Suzuki. Tal como para los compuestos **107-111**. | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,86 (m, 2H), 3,93 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,15 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 460,34 $[M+H]^+$. |

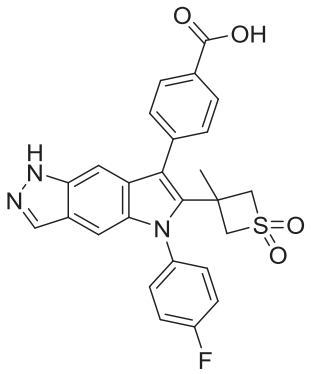
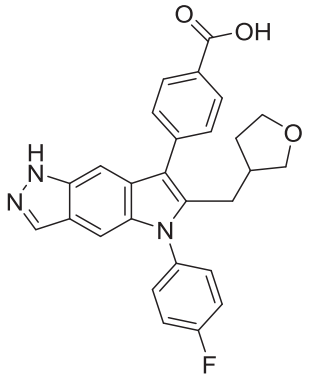
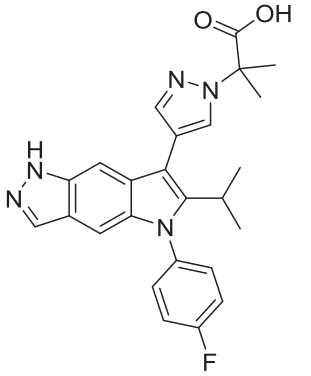
| Compuesto | Estructura | Método | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **262** |  | Método de Suzuki. Tal como para los compuestos **107-111**. | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,40 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,15 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,93 (s, 6H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 488,38 $[M+H]^+$. |
| **263** |  | Tal como para el compuesto **125**. Método de Larock partir de **C117** | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,33-12,91 (bs, 1H), 12,81 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 3H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,46 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 4H), 3,13 (s, 2H), 0,96 - 0,87 (m, 2H), 0,59 - 0,51 (m, 2H); $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,10 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), 0,58 - 0,49 (m, 2H). LCMS *m/z* 451,28 $[M+H]^+$. |

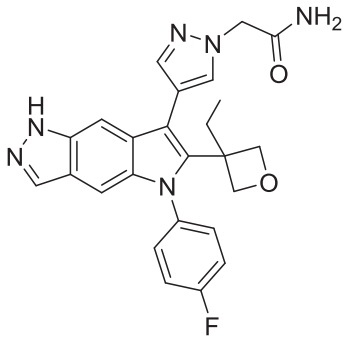
| Compuesto | Estructura | Método | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **264** |  | Tal como para el compuesto **125**. Método de Larock partir de **C117** | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 12,71 (s, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 2H), 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 4H), 7,50 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H). LCMS *m/z* 467,31 $[M+H]^+$. |
| **265** |  | Tal como para el compuesto **125**. Método de Larock partir de **C117** | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,01 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 2H), 8,00 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,62 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,04 - 1,87 (m, 1H), 1,61 - 1,44 (m, 3H). LCMS *m/z* 465,33 $[M+H]^+$. |
| **266** |  | Tal como para el compuesto **125**. Método de Larock partir de **C117** | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,96 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 8,11 - 7,97 (m, 3H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 2H), |

| Compuesto | Estructura | Método | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | 3,91 (s, 2H), 3,82 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H). LCMS *m/z* 472,31 $[M+H]^+$. |
| **267** |  | Tal como para el compuesto **125**. Método de Larock partir de **C117** | $^1$H NMR (300 MHz, Acetona-d6) δ 12,19-11,18 (bs, 2H), 8,24 - 8,09 (m, 2H), 7,97 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,07 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,54 - 3,39 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,51 - 1,39 (m, 2H). LCMS *m/z* 500,43 $[M+H]^+$. |
| **268**[1] |  | Tal como para el compuesto **125**. Método de Larock partir de **C190** | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,97 (s, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 2H), 8,00 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 4H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,28 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 1,52 - 1,27 (m, 2H), 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,67 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 428,33 $[M+H]^+$. |

| Compuesto | Estructura | Método | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **269** |  | Tal como para el compuesto **125**. Método de Larock partir de **C190** | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,51 (s, 1H), 8,01 - 7,88 (m, 3H), 7,58 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 4H), 6,91 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,23 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,60 - 1,41 (m, 2H), 0,70 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 474,38 $[M+H]^+$. |
| **270** |  | Tal como para el compuesto **125**. Método de Larock partir de **C190** | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,90 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 2H), 8,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 0,57 (d, J = 6,6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 428,29 $[M+H]^+$. |
| **271** |  | Tal como para el compuesto **125**. Método de Larock partir de **C117** | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,95 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 8,16 - 8,04 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,45 (m, 6H), 7,28 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,07 - 2,91 (m, 1H), 1,45 - 1,22 (m, 2H), |

| Compuesto | Estructura | Método | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 0,61 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 442,33 $[M+H]^+$. |
| **272** |  | Método de Suzuki. Tal como para los compuestos **107-111**. | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,05 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,18 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 474,24 $[M+H]^+$. |
| **273** |  | Tal como para el compuesto **125**. Método de Larock partir de **C117** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,84 (m, 1H), 8,05 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,85 - 2,73 (m, 3H), 2,36 (q, J = 10,8, 10,4 Hz, 2H), 2,01 (q, J = 8,0, 6,4 Hz, 1H), 1,96 - 1,89 (m, 6H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 2H). LCMS *m/z* 512,24 $[M+H]^+$. |

| Compuesto | Estructura | Método | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **274** |  | Tal como para el compuesto **125**. Método de Larock partir de **C117** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,29 - 8,13 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). LCMS *m/z* 490,33 $[M+H]^+$. |
| **275** |  | *Método fotorredox*[2] *Véase la nota al pie* | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,68 (s, 2H), 8,16 - 8,07 (m, 2H), 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,43 - 3,30 (m, 3H), 3,03 - 2,91 (m, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,26 - 1,13 (m, 1H). LCMS *m/z* 456,28 $[M+H]^+$. |
| **276** |  | Método de Suzuki. Tal como para los compuestos **107-111**. | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,15 (heptet, J = 7,1 Hz, 1H), 1,94 (s, 6H), 1,20 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 446,17 $[M+H]^+$. |

| Compuesto | Estructura | Método | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **277**[3] |  | A partir del compuesto **261**. Acoplamiento de amida con amoníaco. | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 3H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,86 (m, 2H), 3,94 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,15 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS *m/z* 459,22 $[M+H]^+$. |

1. Se usa 4-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)benzoato de metilo como alquino en el compañero de acoplamiento. La vía implica una etapa de eliminación.

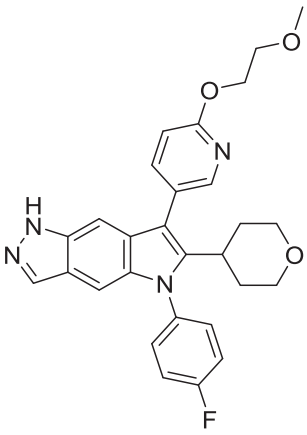
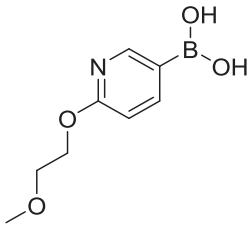
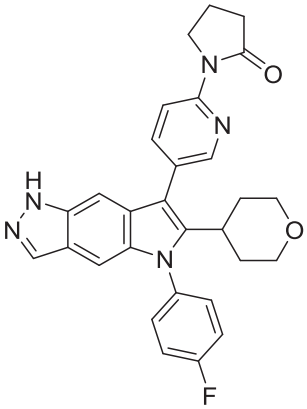
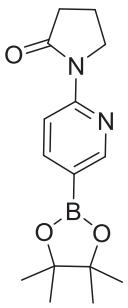
2. El compuesto **275** se preparó a partir de 4-[1-(bencenosulfonil)-6-bromo-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo y 3-(bromometil)tetrahidrofurano mediante una reacción de acoplamiento fotorredox, seguida por la remoción simultánea del grupo protector de tosilo y el grupo éster mediante el tratamiento con NaOH, Piperidina en THF. Condiciones del acoplamiento fotorredox: Se agregó hexafluorofosfato de bis[2-(2,4-difluorofenil)-5-trifluorometilpiridina] [2-2'-bipiridil]iridio (2 mg, 0,002 mmol), 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (5 mg, 0,019 mmol) y dicloroníquel 1,2-dimetoxietano (4 mg, 0,01820 mmol) a un vial en una caja seca. Una mezcla de bis(trimetilsilil)silil-trimetil-silano (49 µL, 0,1588 mmol), 2,6-dimetilpiridina (37 µL, 0,3194 mmol), 3-(bromometil)tetrahidrofurano (250 mg, 1,515 mmol) y 4-[1-(bencenosulfonil)-6-bromo-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (91 mg, 0,1484 mmol) disuelta en 1,2-dimetoxietano (2,5 mL) se agregó al primer vial a través de una jeringa con nitrógeno. La mezcla se irradió en un fotorreactor Merck a 100 % de potencia LED, ventilador a 4700 RPM durante 18 horas, luego, se concentró hasta sequedad a presión reducida.

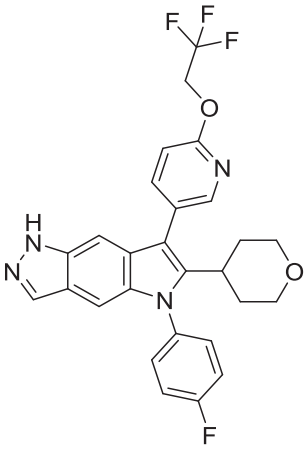
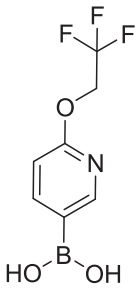
3. Se usó el reactivo HATU.

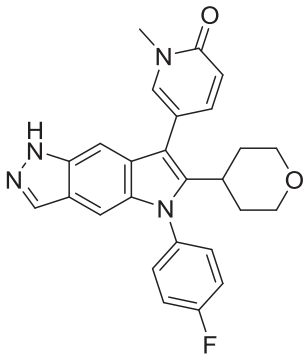
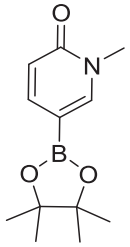
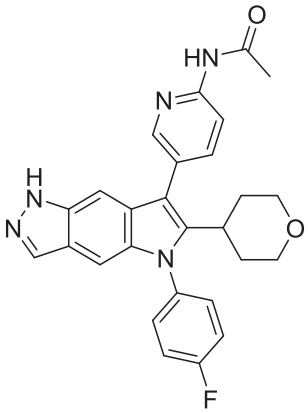
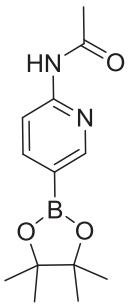
***Compuestos 278-292***

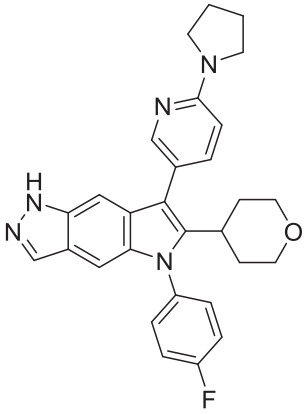
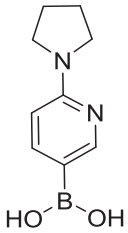
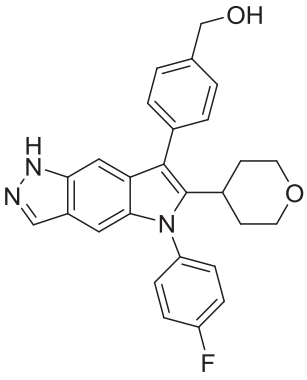
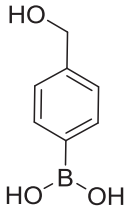
Los compuestos **278-292 (Tabla 18)** se prepararon a partir de **S4**, tal como se describe para la preparación de los compuestos **18-45.**

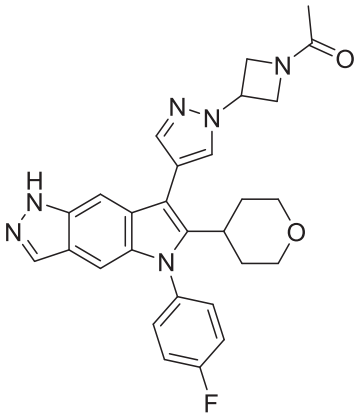
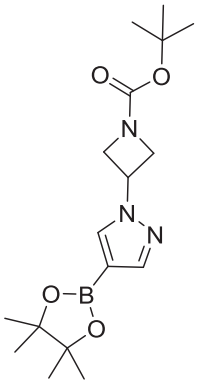
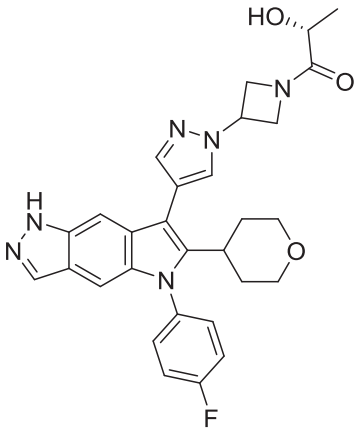
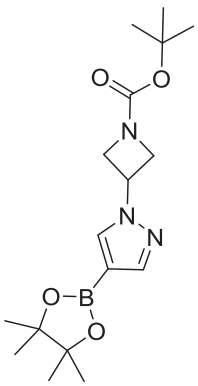
**Tabla 18.** Método de preparación, estructura, y datos fisicoquímicos para los compuestos **278-292**

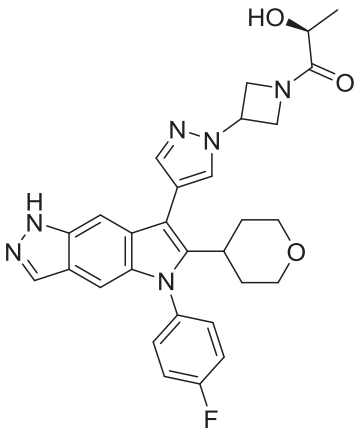
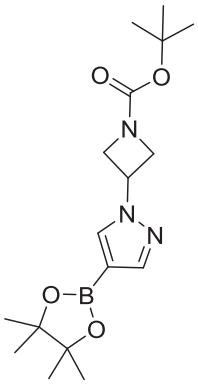
| Compuesto | Estructura | Reactivo de boronato | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **278** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,20 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,49 (ddt, J = 8,2, 5,6, 2,8 Hz, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,22 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 2H), 3,89 - 3,73 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,20 (td, J = 11,8, 2,2 Hz, 2H), 2,97 (tt, J = 12,0, 3,7 Hz, 1H), 1,77 (qd, J = 12,4, 12,0, 4,3 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 12,4 Hz, 2H). LCMS *m/z* 487,21 $[M+H]^+$. |
| **279** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,48 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,1 |

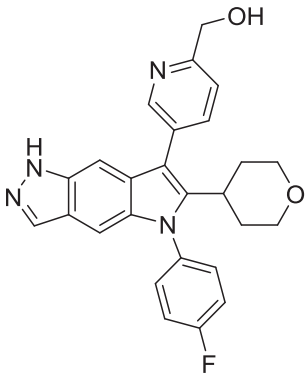
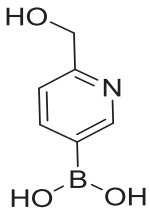
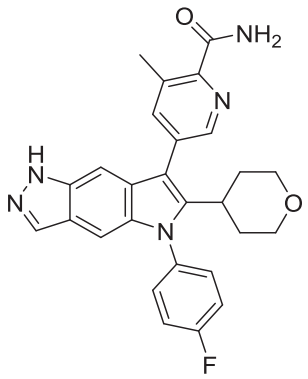
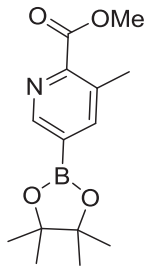
| Compuesto | Estructura | Reactivo de boronato | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | Hz, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 2H), 3,81 (dd, J = 11,5, 4,0 Hz, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 3,07 - 2,90 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,22 (p, J = 7,7 Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,69 (d, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 496,2 $[M+H]^+$. |
| **280** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,26 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,22 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,96 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 3,89 - 3,70 (m, 2H), 3,20 (td, J = 11,7, 2,3 Hz, 2H), 2,97 (tt, J = 12,0, 3,8 Hz, 1H), 1,76 (qd, J = 12,2, 11,7, 4,2 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 13,1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 511,19 $[M+H]^+$. |

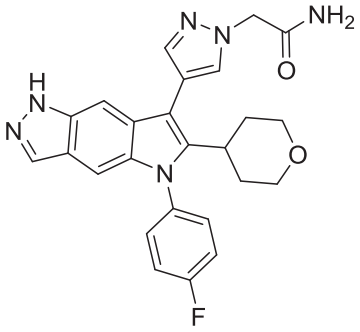
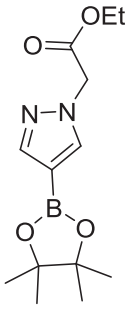
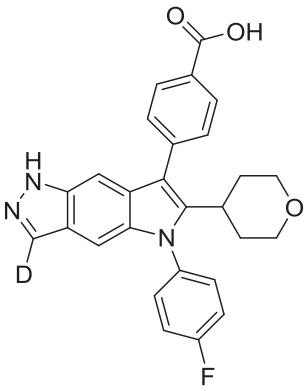
| Compuesto | Estructura | Reactivo de boronato | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **281** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,97 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 9,2, 0,6 Hz, 1H), 3,95 - 3,78 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,24 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,97 (tt, J = 12,1, 3,6 Hz, 1H), 1,84 (qd, J = 12,5, 4,3 Hz, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 2H). LCMS *m/z* 443,19 $[M+H]^+$. |
| **282** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,40 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 11,3, 4,1 Hz, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 3,07 - 2,90 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,79 (qd, |

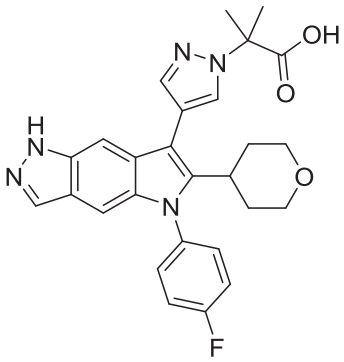
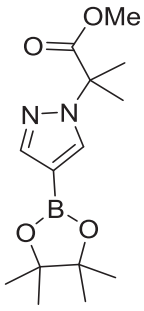
| Compuesto | Estructura | Reactivo de boronato | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | J = 12,3, 11,7, 4,2 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 470,19 $[M+H]^+$. |
| **283** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d* ) δ 8,20 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 3,88 - 3,68 (m, 2H), 3,61 - 3,39 (m, 4H), 3,15 (td, J = 11,8, 1,8 Hz, 2H), 2,86 (tt, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 4H), 1,79 (qd, J = 12,5, 4,3 Hz, 3H), 1,62 - 1,45 (m, 2H). LCMS *m/z* 482,25 $[M+H]^+$. |
| **284** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 7H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,23 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,78 (dd, J = 11,6, 4,1 Hz, 2H), 3,23 |

| Compuesto | Estructura | Reactivo de boronato | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | - 3,12 (m, 2H), 3,01 (tt, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 12,8, 4,3 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 13,0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 442 $[M+H]^+$. |
| **285** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$ + CDCl3) δ 7,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 3H), 7,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,78 - 4,70 (m, 2H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 4,46 (dd, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 11,7, 4,1 Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,67 (d, J = 13,1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 499,31 $[M+H]^+$. |
| **286** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,43 (tq, J = 8,1, 5,3 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,87 - 4,79 |

| Compuesto | Estructura | Reactivo de boronato | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | (m, 1H), 4,63 - 4,43 (m, 2H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,92 - 3,76 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,02 (tt, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 1,90 (qd, J = 12,6, 4,3 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 529,38 $[M+H]^+$. |
| **287** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,10 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,51 - 5,35 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,65 - 4,43 (m, 2H), 4,36 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 11,6, 4,0 Hz, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 1,90 (qd, J = 12,6, 4,3 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 529,38 $[M+H]^+$. |

| Compuesto | Estructura | Reactivo de boronato | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **288** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,63 - 8,56 (m, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 9,3, 8,0 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,80 (dd, J = 11,1, 3,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,21 (td, J = 11,5, 2,8 Hz, 2H), 3,01 (tt, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 1,74 (dd, J = 11,3, 3,8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 443 $[M+H]^+$. |
| **289** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,62 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 - 8,08 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,83 - 3,67 (m, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,66 (m, 4H). LCMS *m/z* 470,37 $[M+H]^+$. |

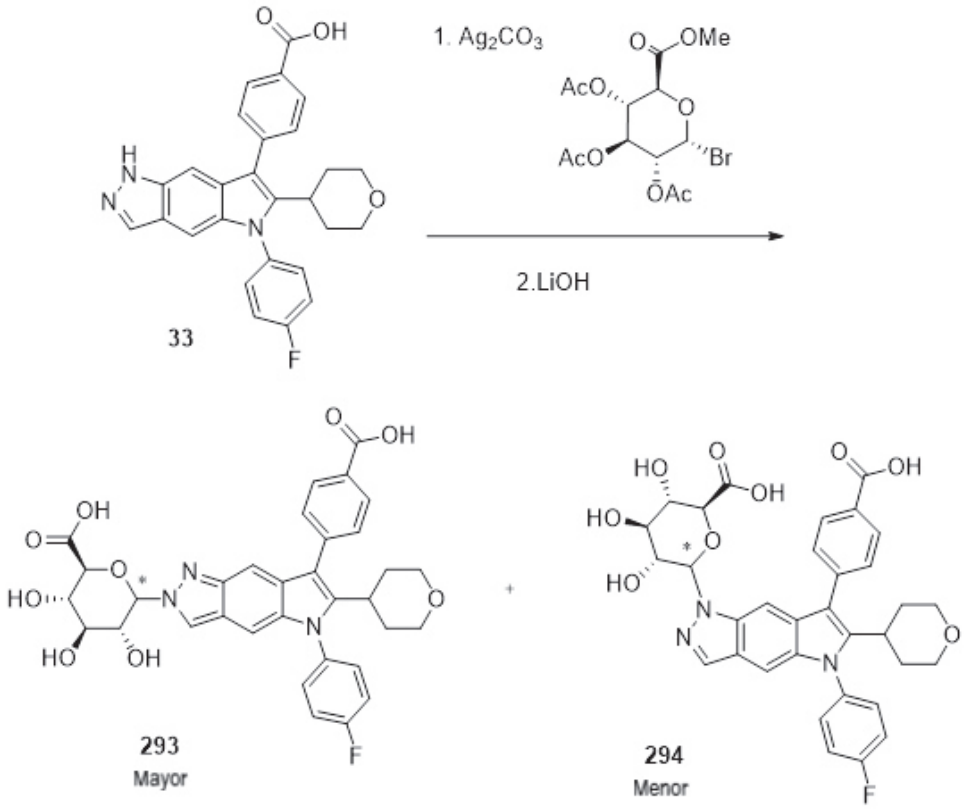
| Compuesto | Estructura | Reactivo de boronato | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **290** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,64 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 3H), 7,49 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,86 - 3,66 (m, 2H), 3,17 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,10 - 2,95 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 14,1, 10,1 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 12,8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 459,35 $[M+H]^+$. |
| **291**[1] |  | *Véase la nota al pie 1* | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,12-12,82 (bs, 1H), 12,57 (s, 1H), 8,17 - 8,05 (m, 2H), 7,71 - 7,57 (m, 4H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,18 - 2,93 (m, 3H), 1,77 - 1,56 (m, 4H). LCMS *m/z* 457,36 $[M+H]^+$. |

| Compuesto | Estructura | Reactivo de boronato | $^1$H NMR*; LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **292** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 7,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,39 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 11,5, 4,1 Hz, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 3,00 (tt, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 1,95 (s, 6H), 1,88 (qd, J = 12,6, 4,3 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 12,6 Hz, 2H). LCMS *m/z* 488,21 $[M+H]^+$. |

1. El compuesto 291 se preparó a partir del compuesto **33**. Una solución del compuesto **33** (100 mg) en MeOD (14 mL) se trató con NaH. La mezcla se selló en un vial y se calentó a 70 °C 3 días. La mezcla se concentró, se diluyó con DMSO-D6 (3 mL) y $D_2O$ (0,25 mL ) y se inyectó en una columna C18. 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.

***Compuestos 293 y 294***

*Ácido (2S,3S,4S,5R)-6-(7-(4-carboxifenil)-5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-2(5H)-il)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-6l3-piran-2-carboxílico (**293**) y ácido (2S,3S,4S,5R)-6-(7-(4-carboxifenil)-5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-6l3-piran-2-carboxílico (**294**)*




Se agregó benceno (11 mL) a una mezcla de (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-bromo-tetrahidropiran-2-carboxilato de metilo (1,13 g, 2,845 mmol), ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico **33** (281 mg, 0,62 mmol), y $Ag_2O_3$ (851 mg, 3,09 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C en un vial sellado con nitrógeno. La mezcla se concentró hasta sequedad. Se agregó metanol (11 mL) y THF (11 mL) y luego una solución de LiOH (3,1 mL de 2 M, 6,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el tapón se lavó con una cantidad adicional de THF y Metanol. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida.

La mezcla se diluyó con ~8 mL de DMSO:agua (3:1) y se inyectó en una columna C18 de 150 g. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: acetonitrilo al 10-45 % en agua, luego, MeCN isocrático al 45 % en agua hasta que el compuesto eluye y finalmente ACN al 100 %, todo con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó dos picos. El primer pico de elución correspondió al compuesto **293** y el segundo pico de elución correspondió al compuesto **294**.

El compuesto **293 (pico 1)** ácido (2S,3S,4S,5R)-6-(7-(4-carboxifenil)-5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-2(5H)-il)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-6l3-piran-2-carboxílico **293** (167,0 mg, 42 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,94 (s, 2H), 8,45 (s,

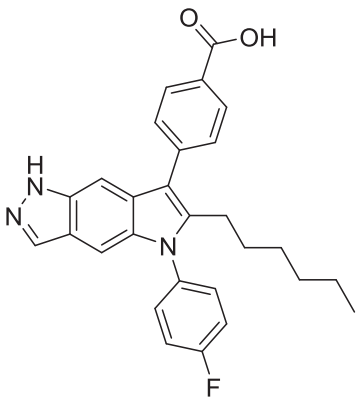
1H), 8,18 - 8,05 (m, 2H), 7,72 - 7,58 (m, 4H), 7,52 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,53 - 5,21 (m, 3H), 4,06 - 3,84 (m, 2H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 3,59 - 3,37 (m, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 3,05 - 2,91 (m, 1H), 1,77 - 1,53 (m, 4H). LCMS *m/z* 632,36 $[M+H]^+$.

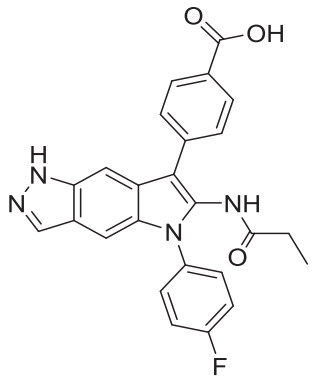
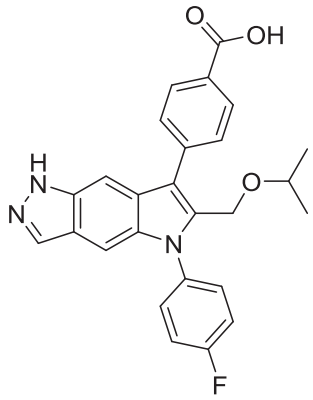
El compuesto **294 (pico 2)** ácido (2S,3S,4S,5R)-6-(7-(4-carboxifenil)-5-(4-fluorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-il)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-6l3-piran-2-carboxílico **294** (7,1 mg, 2 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,12-12,7 (bs, 2H), 8,18 - 8,07 (m, 3H), 7,70 - 7,57 (m, 4H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 5,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,25 - 4,96 (m, 3H), 4,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,72 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,65 (s, 4H). LCMS *m/z* 632,36 $[M+H]^+$.

***Compuestos 295-297***

Los compuestos **295-297** se prepararon tal como se describe en la Tabla 19 con la modificaciones que se indican en las notas al pie.

**Tabla 19**. Método de preparación, estructura, y datos fisicoquímicos para los compuestos **295-297**

| **Compuesto** | **Estructura** | **Método** | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **295**[1] |  | Tal como para el compuesto **255**. Método de Larock a partir de **C190**. | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,90 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 2H), 8,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,50 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,35 - 1,20 (m, 2H), 1,09 - 0,87 (m, 6H), 0,74 - 0,64 (m, 3H). LCMS *m/z* 456,33 $[M+H]^+$. |

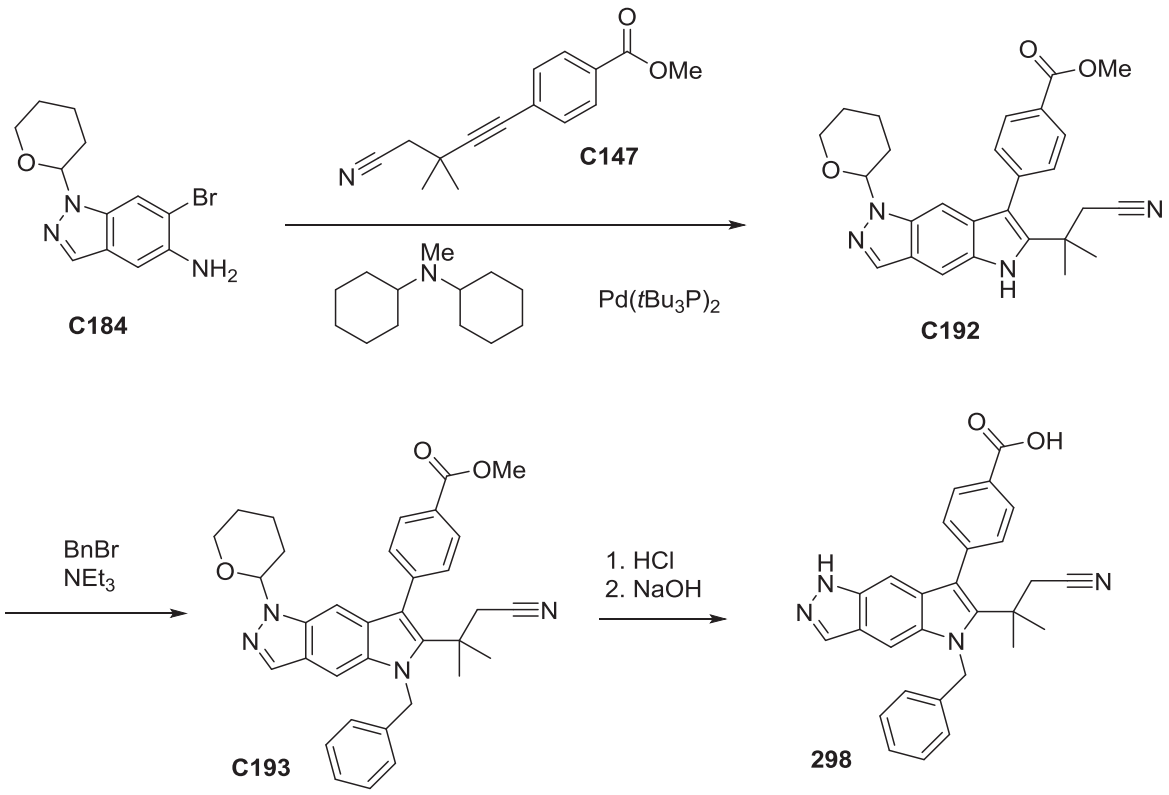
| | | | |
|---|---|---|---|
| **296** |  | *Véase la nota al pie 2* | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,77 (s, 2H), 9,98 (s, 1H), 8,13 - 8,01 (m, 3H), 7,84 - 7,70 (m, 3H), 7,57 - 7,39 (m, 5H), 2,12 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 443,28 $[M+H]^+$. |
| **297** |  | *Véase la nota al pie 3* | LCMS *m/z* 444,19 $[M+H]^+$. |

1. Se usó 4-(3-hidroxioct-1-inil)benzoato de metilo como alquino en la ciclación de indol de Larock. Se aplicó una etapa de reducción mediante el uso de $Et_3SiH$ y NaI antes del tratamiento con NaOH. Véase el compuesto **176** para un método análogo.
2. Se preparó a partir de aminación de Buchwald de 4-[1-(bencenosulfonil)-6-bromo-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato d metilo con propenamida. Condiciones: XantPhos Pd G3, $Cs_2CO_3$ en 1,4-dioxano a 110 °C. 4-[1-(bencenosulfonil)-6-bromo-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo se preparó de manera análoga a **C149**.
3. El compuesto **297** se preparó mediante ciclación de Larock entre 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-5-amina y 4-(3-hidroxiprop-1-inil)benzoato de etilo. El intermedio resultante, 4-[5-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de etilo, se alquiló con yodopropano. Hidrólisis de éster con NaOH, seguida por tratamiento con HCl para eliminar el grupo protector de THP para proporcionar el compuesto **297**.

***Compuesto 298***

*Ácido 4-[5-bencil-6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**298**)*

**516**




*Etapa 1. 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1-tetrahidropiran-2-il-5H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C192**)*

6-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-5-amina (674 mg, 2,119 mmol), 4-(4-ciano-3,3-dimetil-but-1-inil)benzoato de metilo (1,00 g, 4,1 mmol), y $Pd(PtBu_3)_2$ (110 mg, 0,22 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (13 mL). Luego, se agregó N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (1,2 mL, 5,6 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 18 h y bajo nitrógeno. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$. La mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x). Las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases, se combinaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, 0-3 % de MeOH en $CH_2Cl_2$). Se obtuvo un sólido marrón claro, 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1-tetrahidropiran-2-il-5H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (776,0 mg, 76 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,01 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,10 – 8,06 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,70 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,38 (m, 6H). LCMS *m/z* 457,28 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. 4-[5-bencil-6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (**C193**)*

4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1-tetrahidropiran-2-il-5H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo (20 mg, 0,042 mmol) se disolvió en DMF (208,1 µL). Luego, se agregó $Et_3N$ (9 µL, 0,065 mmol), seguido por bromuro de bencilo (7,5 µL, 0,063 mmol) y la reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. Esta mezcla avanzó hasta la siguiente etapa sin

purificación adicional.

*Etapa 3. Síntesis de ácido 4-[5-bencil-6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**298**)*

**Parte A:** A una solución de 4-[5-bencil-6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo **C193** (40 mg, 0,073 mmol) en DMF (0,4 mL) se le agregó una solución de HCl (200 µL de 4 M, 0,8 mmol) en dioxano. La mezcla se agitó durante aproximadamente dos semanas. Se agregó agua y $CH_2Cl_2$. La mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x). Las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-[5-bencil-6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo. LCMS *m/z* 463,35 $[M+H]^+$.

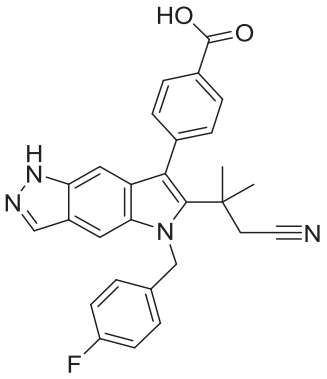
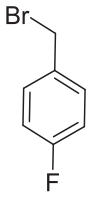
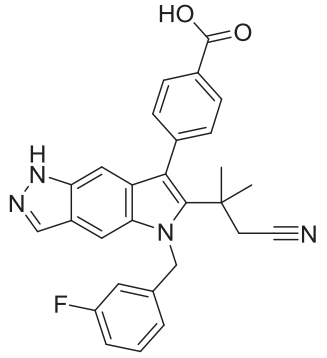
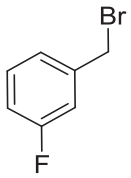
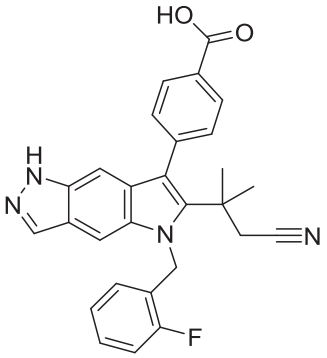
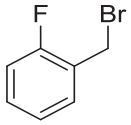
**Parte B**: 4-[5-bencil-6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoato de metilo se suspendió en EtOH (0,3 mL) y se agregó una solución acuosa de NaOH (100 µL de 2 M, 0,20 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 48 h. Se agregó HCl 1,0 M acuoso y $CH_2Cl_2$. La mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x). Las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases, se combinaron y se concentraron al vacío. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN en $H_2O$ con ácido trifluoroacético al 0,1 % proporcionó el producto como un sólido blanco. Ácido 4-[5-bencil-6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (sal de trifluoroacetato) (6,1 mg, 15 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,20 - 8,10 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 3H), 5,80 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). LCMS *m/z* 449,33 $[M+H]^+$.

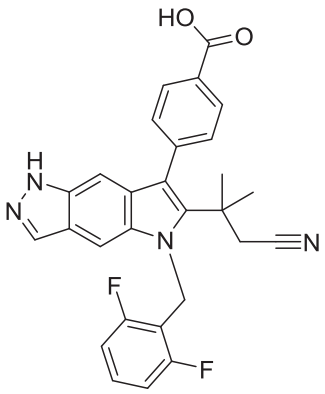
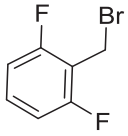
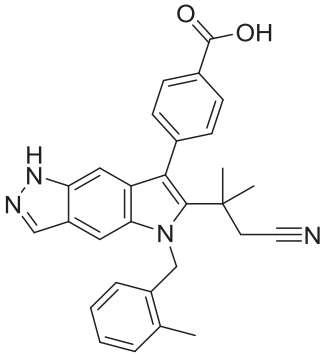
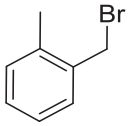
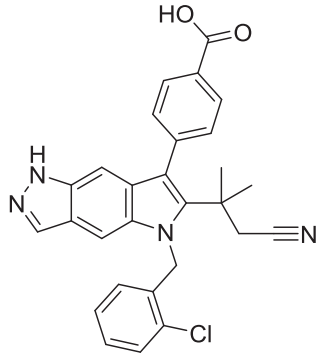
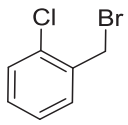
***Compuestos 299-305***

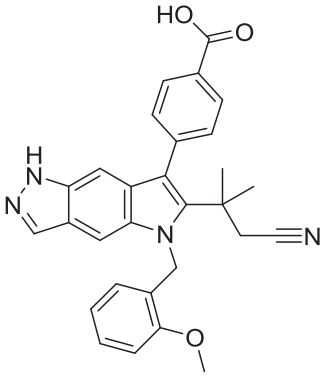
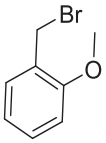
Los compuestos **299-305** (Tabla 20) se prepararon de acuerdo con la vía descrita para el compuesto **298** mediante el uso de diversos agentes de alquilación para la alquilación del intermedio **C192**.

**Tabla 20.** Método de preparación, estructura, y datos fisicoquímicos para los compuestos **299-305**

| **Compuesto** | **Estructura** | **Agente de alquilación** | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|

| Compuesto | Estructura | Agente de alquilación | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|---|
| **299** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,18 - 8,12 (m, 2H), 8,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,11 - 6,92 (m, 5H), 5,79 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). LCMS *m/z* 467,3 [M+H]$^+$. |
| **300** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,21 - 8,07 (m, 2H), 7,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 2H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). LCMS *m/z* 467,34 [M+H]$^+$. |
| **301** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,22 - 8,10 (m, 2H), 7,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m,z 1H), 6,97 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,41 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,46 (s, 6H); $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,20 - 8,10 (m, 2H), 7,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,20 (ddd, J = 10,5, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), |

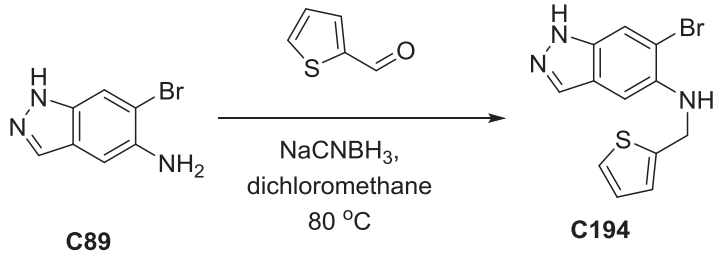
| Compuesto | Estructura | Agente de alquilación | $^1$H NMR***; LCMS m/z*** [M+H]$^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | 6,46 - 6,37 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). LCMS *m/z* 467,315 [M+H]$^+$. |
| **302** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 2H), 6,99 - 6,88 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,55 (s, 6H). LCMS *m/z* 485,44 [M+H]$^+$. |
| **303** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,19 - 8,10 (m, 2H), 7,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,1, 6,9 Hz, 1H), 6,29 - 6,19 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). LCMS *m/z* 463,41 [M+H]$^+$. |
| **304** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,97 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), |

| Compuesto | Estructura | Agente de alquilación | $^1$H NMR*; LCMS m/z* [M+H]$^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | 2,82 (s, 2H), 1,45 (s, 6H); $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,25 - 8,09 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,72 - 7,58 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,26 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,46 (s, 6H). LCMS *m/z* 483,34 [M+H]$^+$. |
| **305** |  |  | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,23 - 8,08 (m, 2H), 7,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 9,0, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 1,45 (s, 6H). LCMS *m/z* 479,44 [M+H]$^+$. |

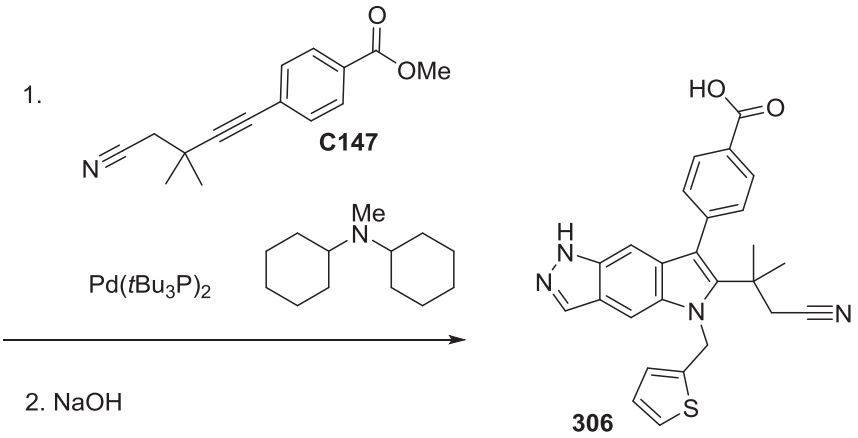
**521**

***Compuesto 306***

*Ácido 4-(6-(1-ciano-2-metilpropan-2-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (**306**)*




**C89** **C194**




**306**

**Parte A:** 6-bromo-1H-indazol-5-amina (20 mg, 0,094 mmol), tiofen-2-carbaldehído (aproximadamente 12,70 mg, 0,11 mmol), $Pd(tBu_3P)_2$ (5 mg, 0,01 mmol), ácido acético con soporte de polímero (10 µL, 0,18 mmol) se suspendieron en DCE (0,3 mL). Las reacciones se calentaron a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró, y las perlas se lavaron con metanol. La mezcla se concentró al vacío y el producto bruto **C194** pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Parte B:** El producto bruto **C194** y 4-(4-ciano-3,3-dimetil-but-1-inil)benzoato de metilo (35 mg, 0,15 mmol) se suspendieron en dioxano (0,4 mL), luego, se agregó NaOH (200 µL de 1 M, 0,20 mmol). Se introdujo una corriente de nitrógeno a través del vial de reacción, y se agregó N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (50 µL, 0,23 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 24 h.

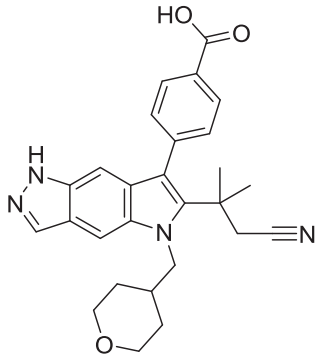
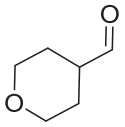
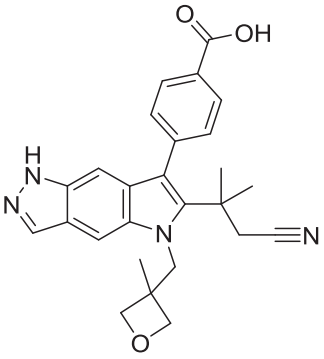
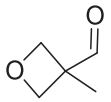
**Parte C:** Se agregó una solución acuosa de NaOH (200 µL de 1 M) a las reacciones y las mezclas se calentaron a 60 °C durante 5 h. Después de este tiempo, se obtuvo el cromatograma de LC-MS para confirmar la formación del producto. Se agregó agua y $CHCl_3$:IPA (3:1). La mezcla se extrajo con $CHCl_3$:IPA (3:1) (3 x). Las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases, se combinaron y se concentraron al vacío. Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN en $H_2O$ con ácido fórmico al 0,2 % para proporcionar

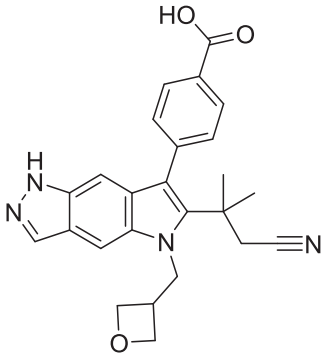
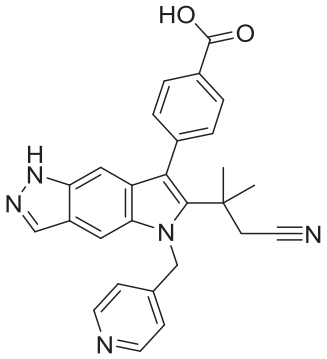
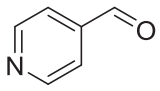
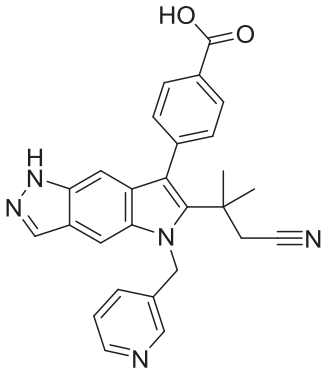
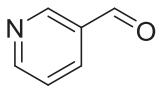
el producto. $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 3,5, 1,3 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,51 (s, 6H). LCMS *m/z* 455,29 $[M+H]^+$.

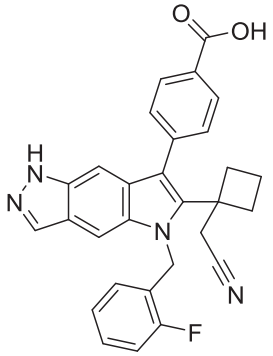
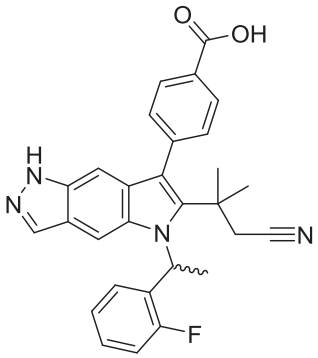
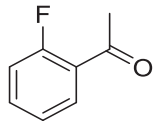
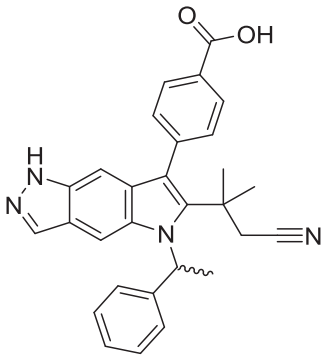
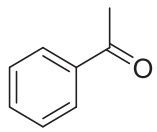
***Compuestos 307-319***

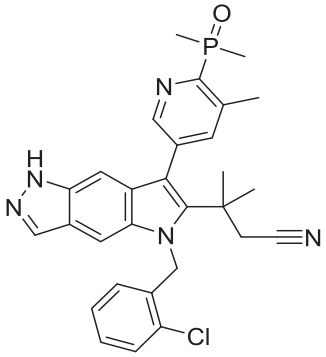
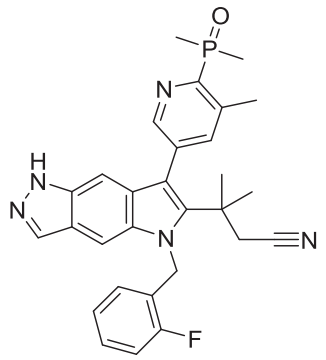
Los compuestos 307-319 (Tabla 21) se prepararon mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **306**.

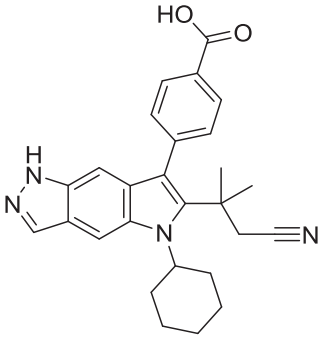
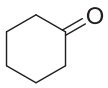
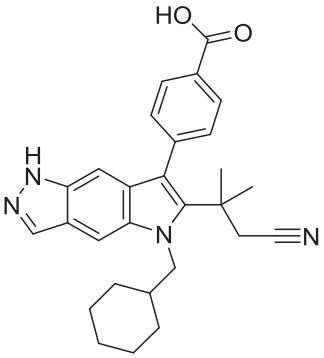
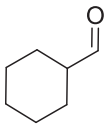
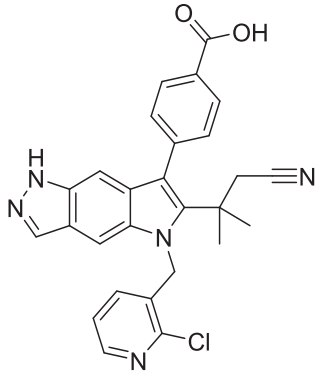
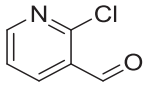
*Tabla 21. Método de preparación, estructura, datos fisicoquímicos para los compuestos 307-319*

| **Compuesto** | Estructura | **Reactivo de aldehído o cetona/Método** | $^1$H NMR***;*** ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **307** |  |  Tal como para el compuesto **306** | $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,31 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 11,2, 4,0 Hz, 2H), 3,33 (dd, J = 12,5, 10,2 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,51 - 2,33 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,57 - 1,39 (m, 4H). LCMS *m/z* 457,45 $[M+H]^+$. |
| **308** |  |  Tal como para el compuesto **306** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,15 - 8,11 (m, 2H), 8,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 6,96 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 3,70 - 3,49 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,29 (s, 3H). LCMS *m/z* 443,19 $[M+H]^+$. |

| Compuesto | Estructura | Reactivo de aldehído o cetona/Método | $^1$H NMR*;* ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **309** |  |  Tal como para el compuesto **306** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,14 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 2H), 7,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 6,91 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,73 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 4H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 1,52 (s, 6H). LCMS *m/z* 429,32 $[M+H]^+$. |
| **310** |  |  Tal como para el compuesto **306** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,50 - 8,42 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,4, 2H), 7,97 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,98 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,46 (s, 6H). LCMS *m/z* 450,28 $[M+H]^+$. |
| **311** |  |  Tal como para el compuesto **306** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,62 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 1,48 (s, 6H). LCMS *m/z* 450,29 $[M+H]^+$. |

| Compuesto | Estructura | Reactivo de aldehído o cetona/Método | $^1$H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **312**[1] |  | Véase la nota al pie de la tabla | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,17 - 8,09 (m, 2H), 7,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,97 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,46 - 6,35 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,49 - 2,34 (m, 2H), 2,19 - 2,02 (m, 3H), 1,71 (m, 1H). LCMS *m/z* 479,35 $[M+H]^+$. |
| **313** |  |  Tal como para el compuesto **306** | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,99 (s, 1H), 12,40 (s, 1H), 8,13 - 7,99 (m, 2H), 7,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 2H), 7,27 - 7,12 (m, 3H), 6,84 - 6,68 (m, 1H), 6,40 - 6,23 (m, 1H), 3,15 - 2,94 (m, 2H), 2,13 - 1,99 (m, 3H), 1,46 (d, J = 12,6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 481,34 $[M+H]^+$. |
| **314** |  |  Tal como para el compuesto **306** | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,02 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 6,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 6,30 - 6,16 (m, 1H), 3,21 - |

| **Compuesto** | Estructura | **Reactivo de aldehído o cetona/Método** | $^1$H NMR***;*** ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | 2,98 (m, 2H), 2,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 2,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 463,26 $[M+H]^+$. |
| **315** |  | Método de indol de Larock con **C188**[2] | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,26 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,79 (m, 3H), 2,00 - 1,91 (m, 6H), 1,44 (s, 6H). LCMS *m/z* 530,29 $[M+H]^+$. |
| **316** |  | Método de indol de Larock con **C188**[3] | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,72 - 8,64 (m, 1H), 8,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 6,43 - 6,34 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 3H), 1,95 (dd, J = 13,5, 6,9 Hz, 6H), 1,45 (s, 6H). LCMS *m/z* 514,3 $[M+H]^+$. |

| Compuesto | Estructura | Reactivo de aldehído o cetona/Método | $^1$H NMR*;* ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **317** |  |  Tal como para el compuesto **306** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,16 - 8,05 (m, 3H), 7,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 6,84 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,42 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,75 (q, J = 12,2 Hz, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,95 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,59 (dd, J = 23,4, 9,2 Hz, 3H), 1,52 (s, 6H). LCMS *m/z* 441,29 $[M+H]^+$. |
| **318** |  |  Tal como para el compuesto **306** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,13 - 8,09 (m, 2H), 8,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 6,92 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,83 - 1,60 (m, 3H), 1,52 (m, 8H), 1,18 (m, 5H). LCMS *m/z* 455,29 $[M+H]^+$. |
| **319** |  |  Tal como para el compuesto **306** | $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,29 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 2,85 |

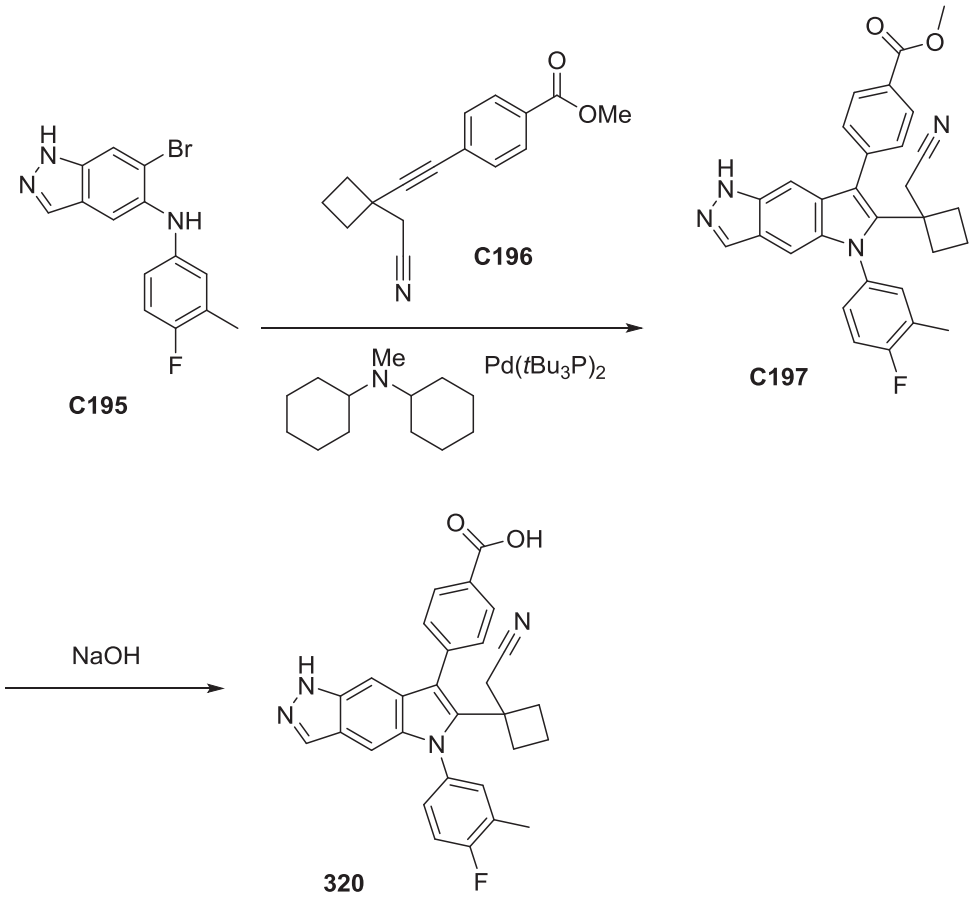
| **Compuesto** | Estructura | **Reactivo de aldehído o cetona/Método** | $^1$H NMR***;*** ***LCMS m/z*** [M+H]$^+$ |
|---|---|---|---|
| | | | (s, 2H), 1,46 (s, 6H). LCMS *m/z* 484,15 [M+H]$^+$. |

1. Se preparó mediante ciclación de indol de Larock entre 6-bromo-N-[(2-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-amina y 4-[2-[1-(cianometil)ciclobutil]etinil]benzoato de metilo **C196**.
2. 6-bromo-N-[(2-clorofenil)metil]-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-5-amina.
3. 6-bromo-N-[(2-fluorofenil)metil]-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-5-amina.

**528**

***Compuesto 320***

*Ácido 4-[6-[1-(cianometil)ciclobutil]-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**320**)*



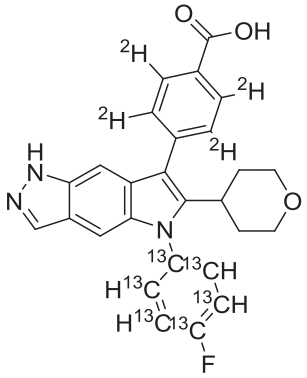

El compuesto **320** se preparó a partir de **C195** y alquino **C196** de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto **125**. **C195** se preparó a partir de **C116** y 1-fluoro-4-yodo-2-metil-benceno para proporcionar ácido 4-[6-[1-(cianometil)ciclobutil]-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico.

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,99 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,40 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,39 - 2,32 (m, 3H), 2,32-2,2 (m, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,61 - 1,45 (m, 3H). LCMS *m/z* 479,28 $[M+H]^+$.

**529**

***Compuesto 321***

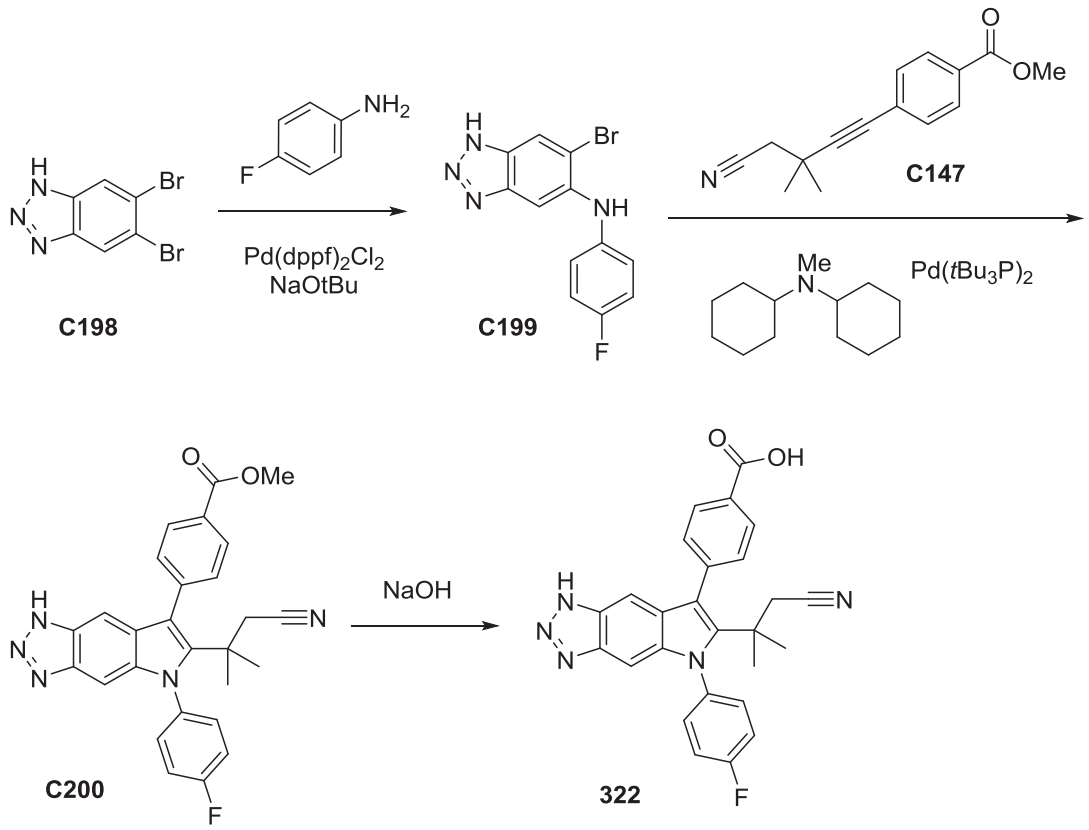
*Ácido 4-(5-(4-fluorofenil-1,2,3,4,5,6-13C6)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico-2,3,5,6-$d_4$* ***(321)***



El compuesto **321** se preparó a partir de **C2** mediante el uso de 4-fluoro-2λ3,3λ3,5λ3,6λ3-bencenamina-$^{13}C_6$ y ácido (4-(etoxicarbonil)fenil-2,3,5,6-$d_4$)borónico mediante el uso de los procedimientos descritos para la preparación del compuesto **S4** y el compuesto **33**. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,99 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,97 - 7,72 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,17 - 2,95 (m, 3H), 1,72 - 1,61 (m, 4H). LCMS *m/z* 466,37 $[M+H]^+$.

***Compuesto 322***

*Ácido 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]benzotriazol-7-il]benzoico (**322**)*




*Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-benzotriazol-5-amina (**C199**)*

Se agregó Josiphos Pd G3 y Pd(dppf)$Cl_2$ (185 mg, 0,2002 mmol) a una solución desgasificada de 5,6-dibromo-1H-benzotriazol (557 mg, 2,011 mmol), 4-fluoroanilina (231 µL, 2,407 mmol), y t-butóxido de sodio (590 mg, 6,14 mmol) en tetrahidrofurano (11 mL). Se mantuvo una atmósfera de nitrógeno a través de la configuración y se selló el vial. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Los productos orgánicos se absorbieron en Celite® y se purificaron en un cartucho de oro de 40 g Si. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-benzotriazol-5-amina (338 mg, 54 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 15,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,29 - 7,07 (m, 5H). LCMS *m/z* 307,0 $[M+H]^+$.

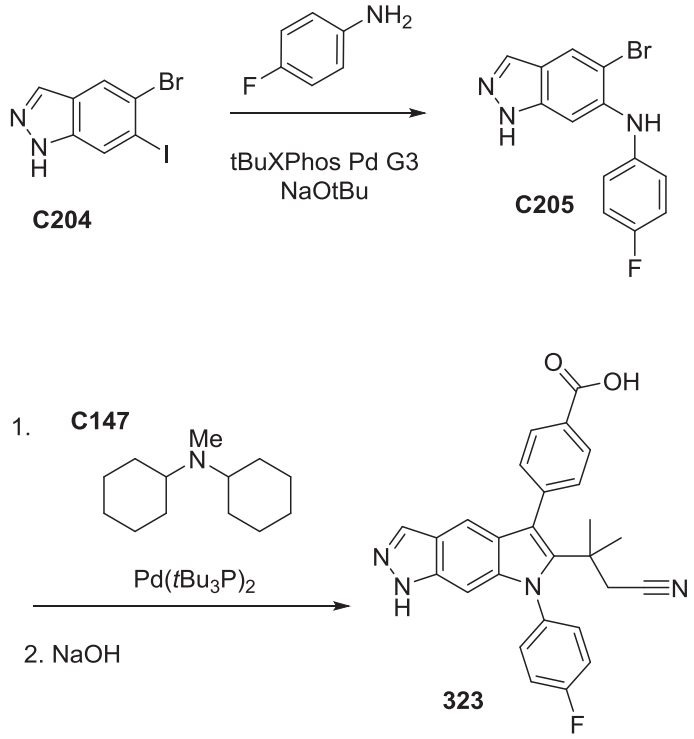
*Etapa 2-3. Síntesis de ácido 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]benzotriazol-7-il]benzoico (**322**)*

El compuesto **322** se preparó en dos etapas a partir de **C199** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **125**. 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 deseado. Las fracciones deseadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar ácido 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-5-(4-

fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]benzotriazol-7-il]benzoico (ácido trifluoroacético (0,5)) (18,7 mg, 58 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 15,42-15,00 (bs, 1H), 13,09 (s, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 7,76 - 7,62 (m, 4H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,34-6,73 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,25 (s, 6H). LCMS *m/z* 454,3 $[M+H]^+$.

***Compuesto 323***

*Ácido 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-7-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-5-il]benzoico (**323**)*

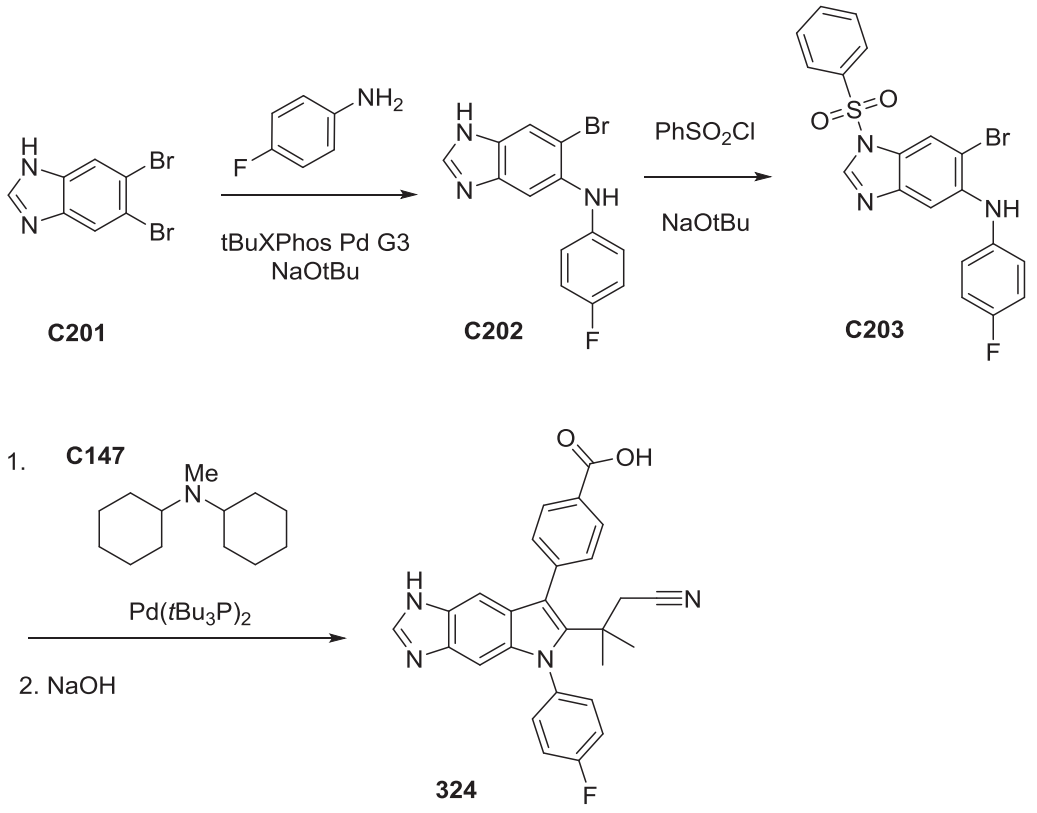



*Síntesis de ácido 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-7-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-5-il]benzoico (**323**)*

El compuesto **323** se preparó a partir del compuesto **C204** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **324**. En este ejemplo, se omitió la adición del grupo protector de tosilo. Ácido 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-7-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-5-il]benzoico (29,5 mg, 67 %) . $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 12,49 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 8,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,49 (m, 6H), 7,25 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,50 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,62 (s, 2H), 1,24 (s, 6H). LCMS *m/z* 453,31 $[M+H]^+$.

***Compuesto 324***

*Ácido 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-7-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-5-il]benzoico (**324**)*




*Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-5-amina (**C202**)*

El compuesto **202** se preparó mediante la aminación de **C201** mediante el uso de tBuXPhosPd G3, mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **C199**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó 6-bromo-N-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-5-amina (270 mg, 39 %). LCMS *m/z* 306,01 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-N-(4-fluorofenil)benzimidazol-5-amina (**C203**)*

El compuesto **203** se preparó a partir de **C202** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **C5** a partir de **C4.** Se purificó en un cartucho en un cartucho de oro Si de 40 g y se eluyó con acetato de etilo al 0-100 % en heptano para proporcionar una mezcla de N-1 y producto deseado protegido con indazol N-2, 1-(bencenosulfonil)-6-bromo-N-(4-fluorofenil)benzimidazol-5-amina (100 mg, 41 %). LCMS *m/z* 446,11 $[M+H]^+$.

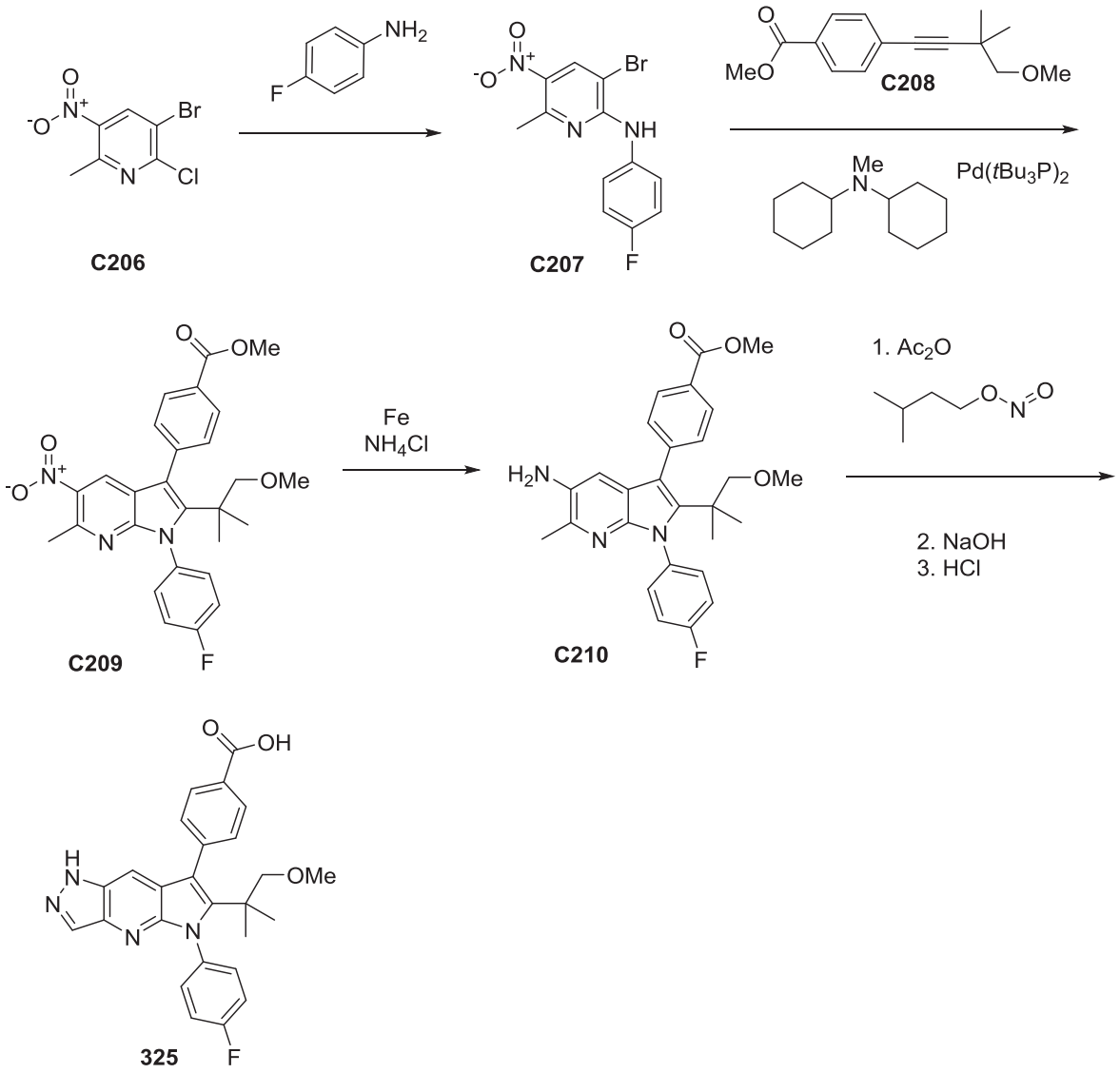
*Etapa 3. Síntesis de 4-[1-(bencenosulfonil)-6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-5-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-f]benzimidazol-7-il]benzoato de metilo (323)*

El compuesto **324** se preparó a partir de **C203** y **C147** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **125**. Ácido 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]benzimidazol-7-il]benzoico (8,5 mg, 20 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,10 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 2H), 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 6,99

(s, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 1,24 (s, 6H). LCMS *m/z* 453,22 $[M+H]^+$.

***Compuesto 325***

Ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-6-il]benzoico (**325**)




*Etapa 1. Síntesis de 3-bromo-N-(4-fluorofenil)-6-metil-5-nitro-piridin-2-amina (**C207**)*

Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 3-bromo-2-cloro-6-metil-5-nitro-piridina (2,69 g, 10,70 mmol) y se agregó DMSO (22 mL). Se agregó 4-fluoroanilina (3 mL, 31,67 mmol) y la reacción se calentó hasta 120 °C. Después de 30 minutos, se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, y se vertió en agua (500 mL), formando un precipitado verde. El precipitado se recolectó mediante filtración al vacío y se lavó con exceso de agua. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna

mediante el uso de una columna de oro de 80 g de gel de sílice con EtOAc al 0-20 % en heptano como eluyente. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo mostaza. 3-bromo-N-(4-fluorofenil)-6-metil-5-nitro-piridin-2-amina (3,1888 g, 89 %). $^1$H NMR (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 4-[1-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-6-metil-5-nitro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzoato de metilo (**C209**)*

El compuesto **C209** se preparó a partir de **C207** y **C208** mediante el uso de ciclación de indol de Larock, tal como se describe para la preparación del compuesto **125**. 4-[1-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-6-metil-5-nitro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzoato de metilo (369,2 mg, 51 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,16 (s, 6H). LCMS *m/z* 492,15 $[M+H]^+$.

Etapa 3. *Síntesis de* 4-[5-amino-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-6-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzoato de metilo (**C210**)

Un vial de microondas de 0,5-2 mL se cargó con 4-[1-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-6-metil-5-nitro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzoato de metilo **C209** (30 mg, 0,06057 mmol), $NH_4Cl$ (18 mg, 0,3365 mmol), y hierro (21 mg, 0,3760 mmol). Se agregó MeOH (250 µL) y la reacción se calentó hasta 80 °C durante el fin de semana. Al retorno, se había consumido todo el material de partida. Se agregó (5 mL) y diclorometano (5 mL), y la mezcla se pasó a través de un separador de fases. El solvente se evaporó y el material bruto se absorbió en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 % en una columna de oro C18 de 15,5 g. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. 4-[5-amino-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-6-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzoato de metilo (13,0 mg, 41 %). $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,45 (dt, *J* = 6,6, 3,4 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,12 (s, 6H). LCMS *m/z* 462,14 $[M+H]^+$.

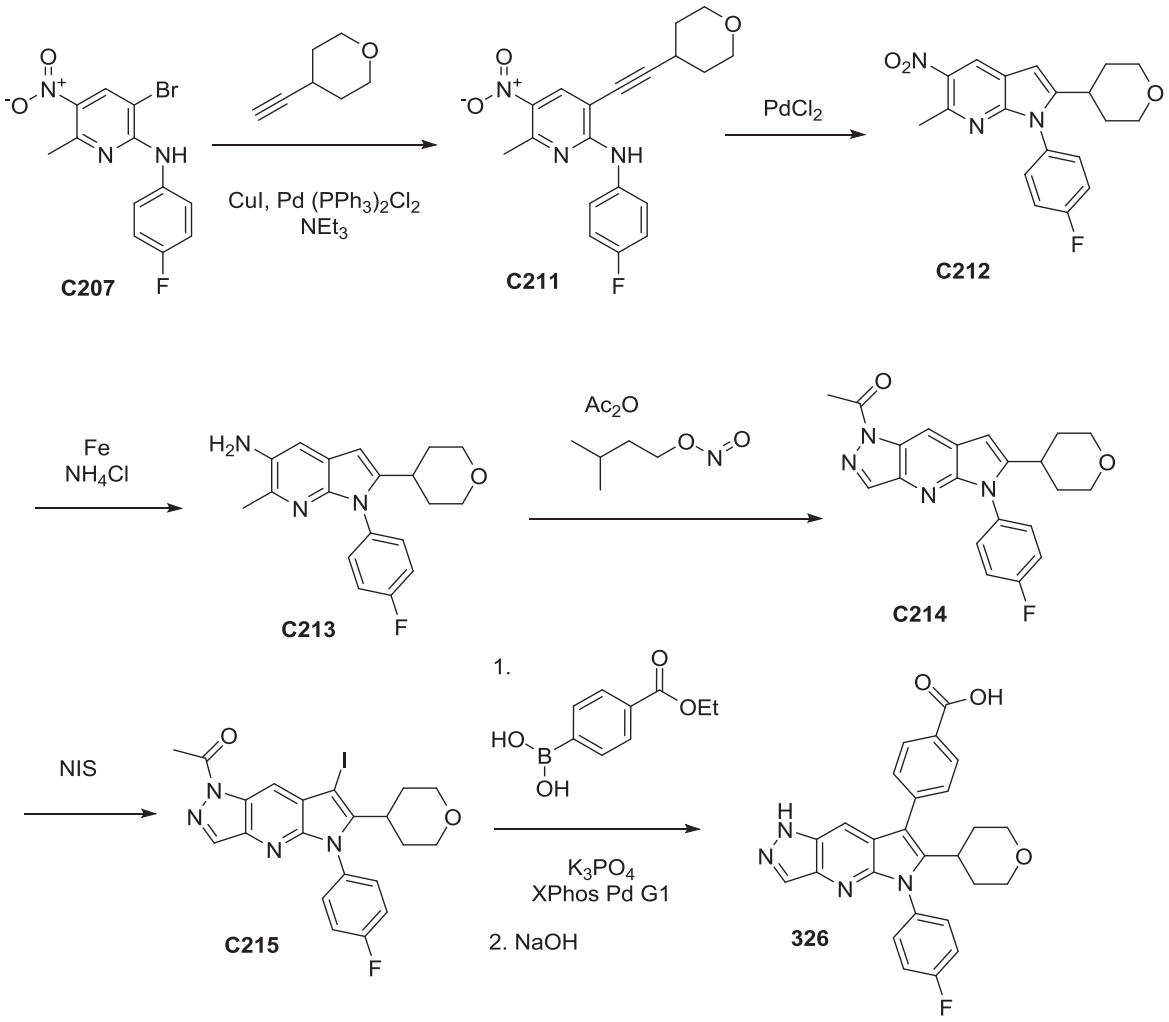
*Ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-6-il]benzoico (**325**)*

Un vial de 1 tambor se cargó con 4-[5-amino-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-6-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzoato de metilo (13 mg, 0,02481 mmol) y KOAc (3 mg, 0,03057 mmol). Se agregó cloroformo (250 µL) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 30 minutos. Luego, se agregó anhídrido acético (7 µL, 0,07419 mmol) por goteo, seguido por nitrito de isoamilo (4 µL). Se permitió que la mezcla se agitara durante 3 h. Se agregó

1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (1 mg, 0,003783 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 65 °C. La mezcla de reacción se lavó con agua (5 mL) y se pasó a través de un separador de fases. Se recolectó la fase orgánica y el solvente se evaporó. El material bruto se absorbió en THF (240 µL) y MeOH (120 µL), y se agregó NaOH (149 µL de 1 M, 0,1490 mmol). La reacción se calentó a 50 °C. Después de 30 minutos, la reacción se completó mediante LCMS. El solvente se evaporó y el material bruto se absorbió en una cantidad mínima de agua. Se agregó HCl (149 µL de 1 M, 0,1490 mmol), y se formó un precipitado. El solvente se evaporó y el material bruto se absorbió en una cantidad mínima de DMSO. La purificación 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 de otro C18 de 15,5 g proporcionó el producto deseado que se obtuvo como un sólido blancuzco. Ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-6-il]benzoico (3,3 mg, 26 %). $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,54 (dt, J = 9,3, 3,2 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,11 - 3,02 (m, 5H), 1,19 (s, 6H). LCMS *m/z* 459,12 $[M+H]^+$.

***Compuesto 326***

*Ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-5-tetrahidropiran-4-il-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-6-il]benzoico (**326**)*




*Etapa 1. N-(4-fluorofenil)-6-metil-5-nitro-3-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)piridin-2-amina (**C211**)*

El compuesto **211** se preparó a partir de **C207** mediante acoplamiento de Sonagashira de acuerdo con el método descrito para la preparación de **C2**. N-(4-fluorofenil)-6-metil-5-nitro-3-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)piridin-2-amina (1,0132 g, 65 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,90 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,7, 5,1 Hz, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 3,83 (dt, *J* = 11,3, 4,2 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,79 - 1,62 (m, 2H). LCMS *m/z* 356,04 $[M+H]^+$.

*Etapa 2. Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-6-metil-5-nitro-2-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-b]piridina (**C212**)*

Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con N-(4-fluorofenil)-6-metil-5-nitro-3-(2-tetrahidropiran-4-iletinil)piridin-2-amina (957 mg, 2,649 mmol) y $PdCl_2$ (160 mg, 0,9023 mmol). Se agregó MeCN (31 mL), y la reacción se calentó a 50 °C. Después de 24 h, la reacción se completó mediante LCMS. El solvente se evaporó, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de una columna de oro de 40 g de gel de sílice con EtOAc al 0-30 % en heptano como eluyente. El producto se obtuvo como un

sólido anaranjado claro. 1-(4-fluorofenil)-6-metil-5-nitro-2-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-b]piridina (534,4 mg, 54 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,72 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,45 (td, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,84 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 2,85 (p, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,78 - 1,58 (m, 4H). LCMS *m/z* 356,04 $[M+H]^+$.

Etapa 3. *Síntesis de* 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (**C213**)

Un vial de microondas de 10-20 mL se cargó con 1-(4-fluorofenil)-6-metil-5-nitro-2-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-b]piridina (530 mg, 1,423 mmol), $NH_4Cl$ (1030 mg, 19,26 mmol), y hierro (850 mg, 15,22 mmol). Se agregó MeOH (8 mL) y la reacción se calentó hasta 80 °C durante 36 h. La reacción se filtró y el sólido se lavó con exceso de MeOH y $CH_2Cl_2$. El filtrado se evaporó y el material bruto se absorbió en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,2 % en una columna de oro C18 de 50 g. El producto deseado se obtuvo como un sólido marrón claro. 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (125,5 mg, 24 %). LCMS *m/z* 326,08 $[M+H]^+$.

Etapa 4. *Síntesis de* 1-[4-(4-fluorofenil)-5-tetrahidropiran-4-il-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1(9),2,5,7,11-pentaen-10-il]etenona (**C214**)

1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (125,5 mg, 0,3842 mmol), KOAc (116 mg, 1,182 mmol), y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (217 mg, 0,8210 mmol). Se agregó cloroformo (5 mL), seguido por anhídrido acético (110 µL, 1,166 mmol) y nitrito de isoamilo (110 µL, 0,8188 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C. Después de 6 días, la solución se lavó con $NaHCO_3$ saturado, y la mezcla se pasó a través de un separador de fases. Se recolectó la fase orgánica y el solvente se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de una columna de oro de 24 g de gel de sílice con EtOAc al 0-40 % en heptano como eluyente. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo claro. 1-[4-(4-fluorofenil)-5-tetrahidropiran-4-il-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1(9),2,5,7,11-pentaen-10-il]etanona (26,3 mg, 18 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,81 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 4H). LCMS *m/z* 379,03 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-5-tetrahidropiran-4-il-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-6-il]benzoico (**326**)*

Un vial de centelleo de 20 mL se cargó con 1-[4-(4-fluorofenil)-5-tetrahidropiran-4-il-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1(9),2,5,7,11-pentaen-10-il]etanona (25 mg, 0,06607 mmol) y NIS (45 mg, 0,2000 mmol). Se agregó DCM (2000 µL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de una columna de oro de 12 g de gel de sílice con EtOAc al 0-40 % en heptano como eluyente. El producto **C215** se usó en la etapa

posterior sin purificación adicional.

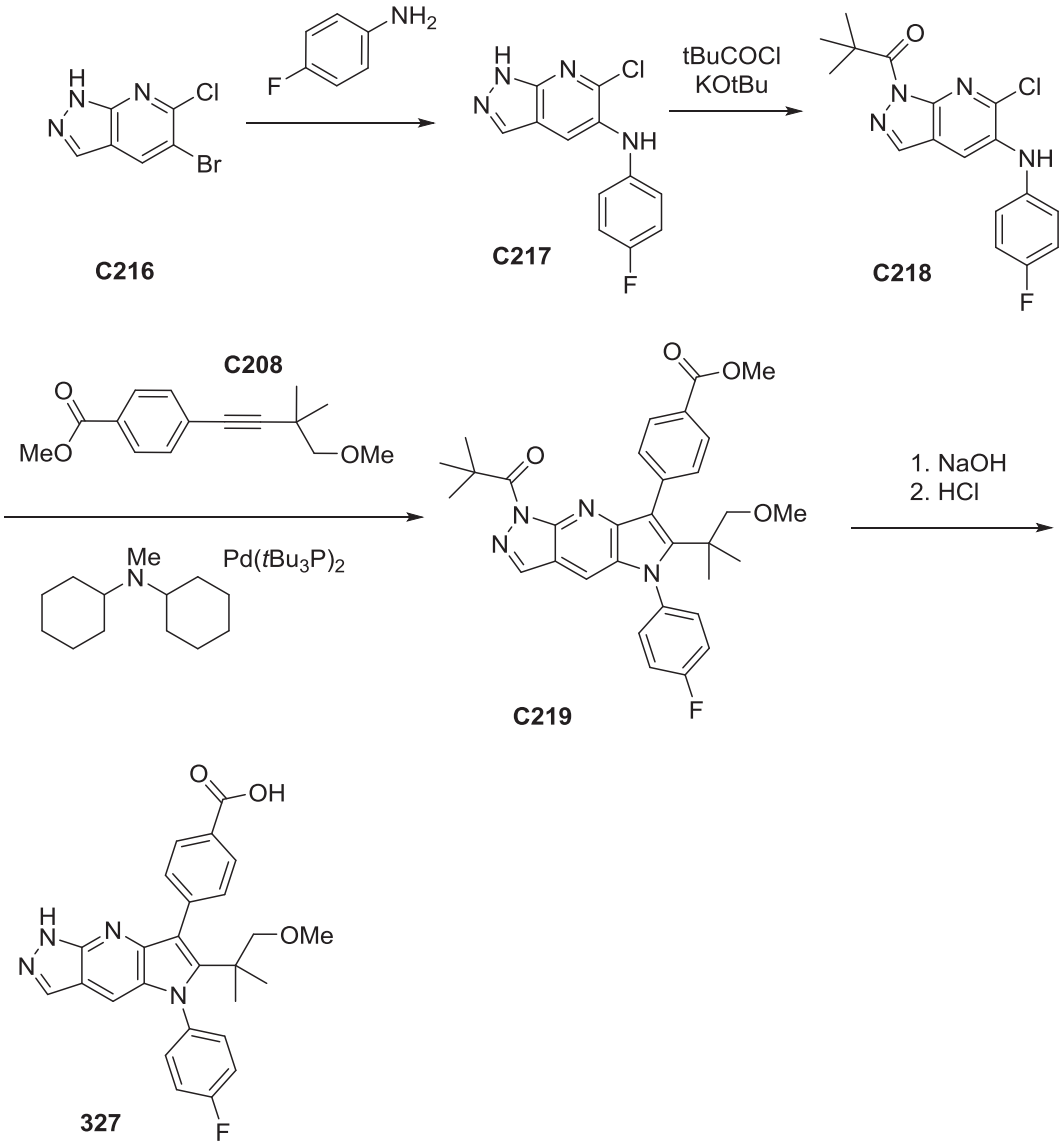
Un vial de microondas de 0,5-2 mL se cargó con 1-[4-(4-fluorofenil)-6-yodo-5-tetrahidropiran-4-il-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1(9),2,5,7,11-pentaen-10-il]etanona ácido (4-etoxicarbonilfenil)borónico (30 mg, 0,1546 mmol) y $K_3PO_4$ (65 mg, 0,3062 mmol). Se agregó dioxano (250 µL) y agua (50 µL), y la solución se desgasificó con $N_2$ durante 10 minutos. Luego, se agregó XPhos Pd G1 (5 mg, 0,0064 mmol) y la reacción se calentó hasta 80 °C. Después de 2,5 h, se agregó agua (5 mL) y diclorometano (5 mL), y la mezcla se pasó a través de un separador de fases. Se recolectó la fase orgánica y el solvente se evaporó. El material bruto se sometió directamente a la siguiente reacción.

Un vial de centelleo de 20 mL se cargó con la mezcla de reacción bruta y se disolvió en THF (1000 µL) y MeOH (500 µL). Se agregó NaOH (396 µL de 1 M, 0,3960 mmol) y la reacción se calentó hasta 50 °C. Después de 30 minutos, la reacción se completó mediante LCMS. El solvente se evaporó, y el material bruto se absorbió en una cantidad mínima de agua. Se agregó HCl (396 µL de 1 M, 0,3960 mmol), y se formó un precipitado. El solvente se evaporó, y el material bruto se absorbió en una cantidad mínima de DMSO, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en agua con un modificador de ácido fórmico al 0,2 % en una columna de oro C18 de 15,5 g. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. Ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-5-tetrahidropiran-4-il-2,4,10,11-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-6-il]benzoico (2,5 mg, 8 %). LCMS *m/z* 457,1 $[M+H]^+$.

**539**

***Compuesto 327***

Ácido 4-[10-(4-fluorofenil)-11-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-2,4,5,10-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-12-il]benzoico (**327**)



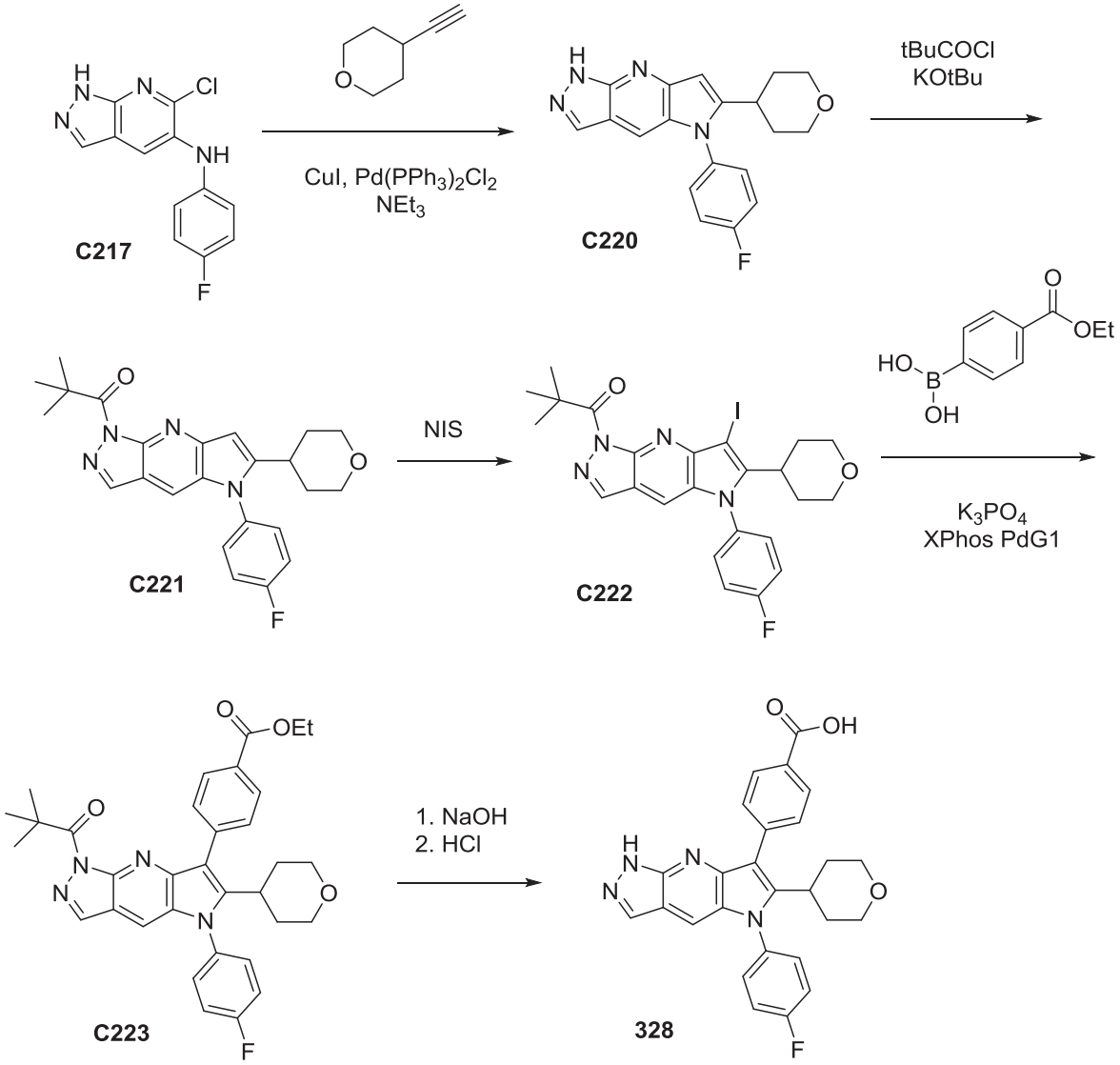

**327**

El compuesto **327** se preparó a partir de **C218** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **125**. $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,14 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 4H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 3,39 - 3,27 (m, 5H), 1,20 (s, 6H). LCMS *m/z* 459,12 $[M+H]^+$.

**540**

***Compuesto 328***

Ácido 4-[10-(4-fluorofenil)-11-tetrahidropiran-4-il-2,4,5,10-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-12-il]benzoico ***(328)***

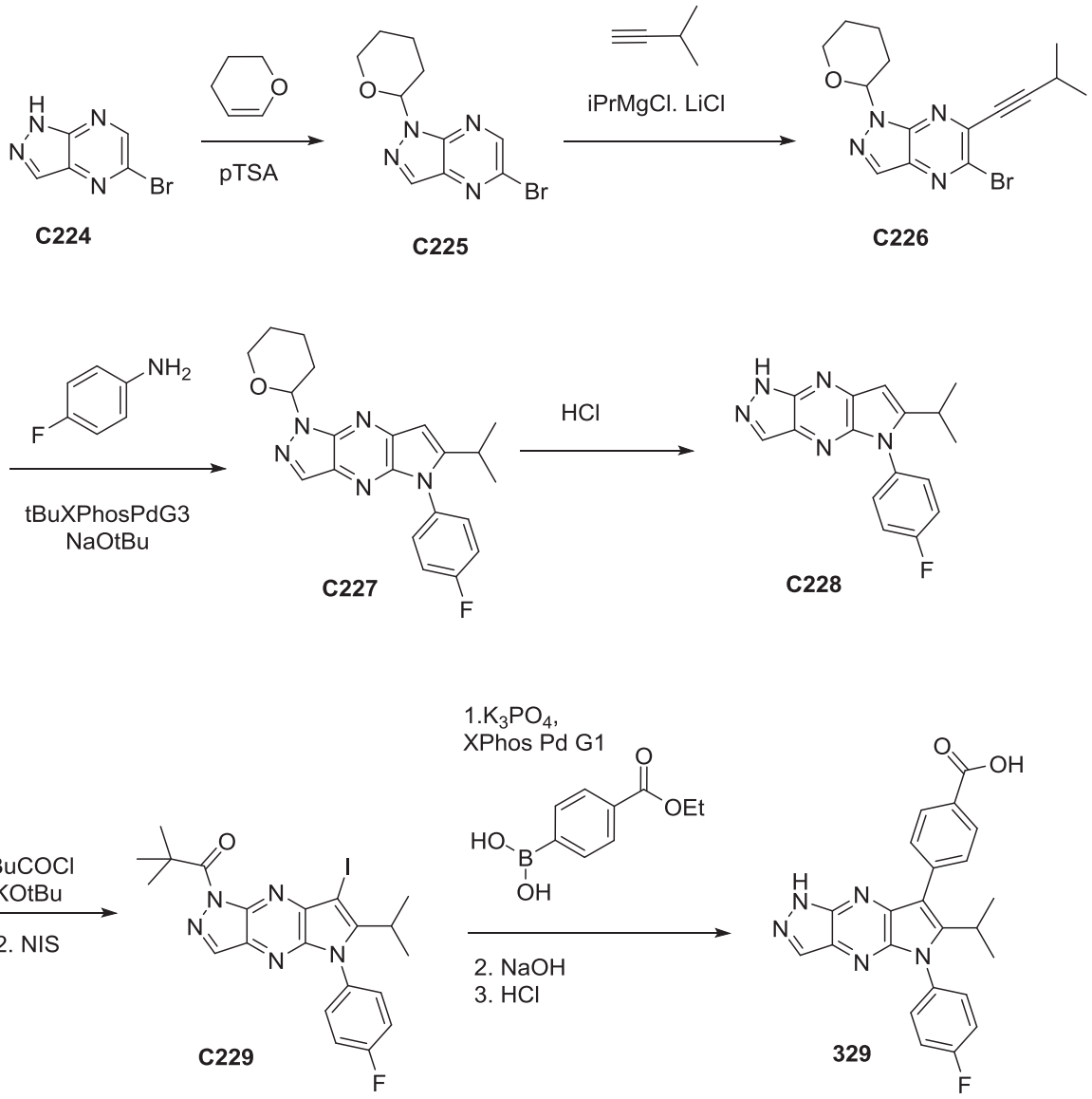



El compuesto **328** se preparó a partir de **C217** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto 108. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,14 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,68 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 3H), 1,77 - 1,65 (m, 4H). LCMS *m/z* 457,1 $[M+H]^+$.

**541**

***Compuesto 329***

*Ácido 4-[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]benzoico (**329**)*




*Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]pirazina (**C225**)*

A una solución de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (1,315 g, 6,608 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,8 mL, 19,73 mmol) en diclorometano (22 mL) se le agregó p-TsOH (agua (1)) (126 mg, 0,6624 mmol).

La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO4$, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cartucho de gel de sílice (columna de 40 g) con elución con EtOAc/Heptano 100:0 a 50:50 proporcionó 5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]pirazina (1,67 g, 87 %) . $^1$H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,55 (s, 1H), 8,26

(s, 1H), 6,02 (dd, *J* = 10,3, 2,6 Hz, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 1H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,64 (m, 1H). LCMS *m/z* 296,25 $[M+H]^+$.

*Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-6-(3-metilbut-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-4,7-dihidropirazolo[3,4-b]pirazina (**C226**)*

5-bromo-6-(3-metilbut-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]pirazina

A temperatura ambiente, a una solución de 3-metilbut-1-ino (72 mg, 1,057 mmol) en THF (1,0 mL) se le agregó lentamente clorolitio de cloro(isopropil)magnesio (598 µL de 1,3 M, 0,7774 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 min, la reacción se calentó a 40 °C durante 45 min y se enfrió hasta -78 °C. Se agregó una solución de 5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]pirazina (100 mg, 0,3532 mmol) en THF (1,0 mL) por goteo. La reacción se agitó durante 30 min a -78 °C, luego se entibió hasta 0 °C, se agitó durante 30 min. La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, luego, se calentó a 65 °C durante 45 min. El producto se usó inmediatamente en la reacción posterior. 5-bromo-6-(3-metilbut-1-inil)-1-tetrahidropiran-2-il-4,7-dihidropirazolo[3,4-b]pirazina (124 mg, 80 %) LCMS *m/z* 351,05 $[M+H]^+$.

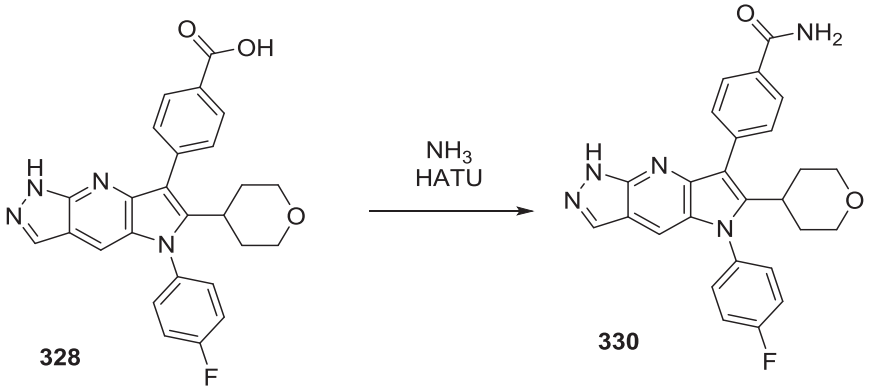
*Etapas 3-9. Síntesis de ácido 4-[10-(4-fluorofenil)-11-isopropil-2,4,5,8,10-pentazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-12-il]benzoico (**329**)*

El compuesto **329** se preparó a partir de **C226**, tal como se describe para la preparación de **S3** a partir de **C2**, y luego, la preparación del compuesto **107**. Se realizó una etapa adicional para la remoción del grupo protector THP mediante el tratamiento con HCl. Ácido 4-[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]benzoico (5,3 mg, 13 %) . $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,61 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 - 7,65 (m, 4H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 3,34 - 3,27 (pico de agua superpuesto, m, 1H), 1,17 (d, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 416,15 $[M+H]^+$.

**543**

***Compuesto 330***

*4-[10-(4-fluorofenil)-11-tetrahidropiran-4-il-2,4,5,10-tetrazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1,3(7),5,8,11-pentaen-12-il]benzamida (**330**)*

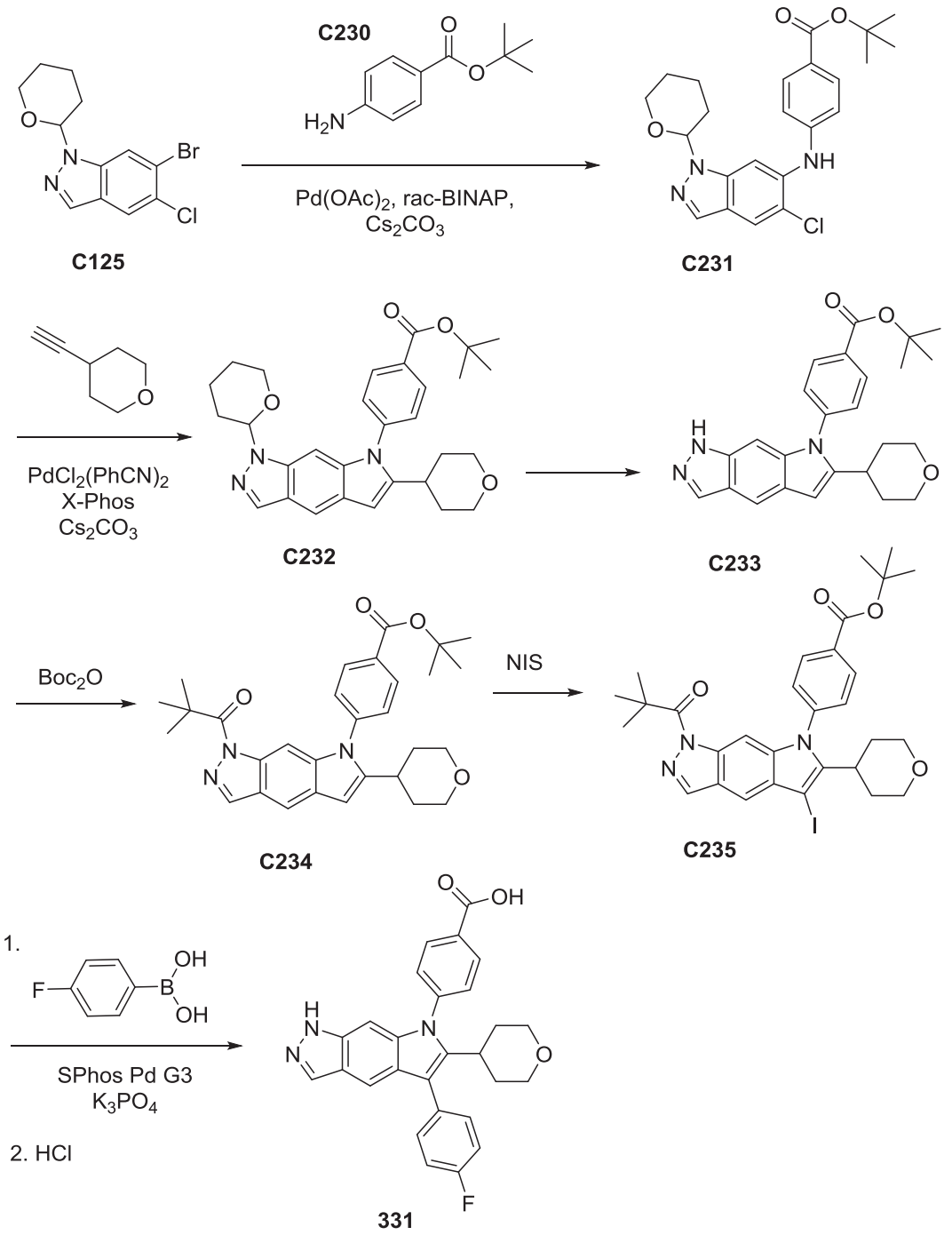



El compuesto **330** se preparó a partir del compuesto **328** mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **128**. $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,39 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 7,72 - 7,61 (m, 4H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 11,3, 3,9 Hz, 2H), 3,19 (td, J = 11,6, 2,6 Hz, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 1,86 - 1,65 (m, 4H). LCMS *m/z* 456,37 $[M+H]^+$.

**544**

***Compuesto 331***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoico (**331**)*




*Etapa 1. Síntesis de 4-[(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il)amino]benzoato de terc-butilo (**C231**)*

En un vial de microondas de 30 mL se cargó 6-bromo-5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol (1 g, 3,169 mmol), 4-aminobenzoato de terc-butilo (748 mg, 3,871 mmol), $Pd_2(dba)_3$, (142 mg, 0,1551 mmol), rac-BINAP (120 mg, 0,19 mmol) y $Cs_2CO_3$ (1,63 g, 5,03 mmol). Se agregó 4-aminobenzoato de terc-butilo (748 mg, 3,871 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se burbujeó

con $N_2$. El vial se selló y se calentó a 80 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se dividió en EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica se secó en $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (24 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 0-50 %) y luego, una segunda vez (24 g de gel de sílice, EtOAc/DCM 0-30 %) proporcionó el producto.

4-[(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il)amino]benzoato de terc-butilo (948 mg, 70 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,58 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 4,08 - 3,89 (m, 1H), 3,83 - 3,53 (m, 1H), 2,52 (ddd, *J* = 13,3, 10,1, 6,8 Hz, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 2H), 1,82 - 1,60 (m, 3H), 1,62 (s, 9H). LCMS *m/z* 428,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2. *Síntesis de* 4-(1-tetrahidropiran-2-il-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il)benzoato de terc-butilo (**C232**)

En un tubo de microondas de 30 mL se cargó $PdCl_2(PhCN)_2$ (42 mg, 0,1095 mmol), X-Phos (157 mg, 0,3293 mmol), $Cs_2CO_3$ (1,8 g, 5,525 mmol) y acetonitrilo (5 mL). La mezcla se burbujeó con $N_2$. Se agregó 4-[(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il)amino]benzoato de terc-butilo (940 mg, 2,197 mmol) en acetonitrilo (15 mL). Después de 5 min, se agregó 4-[(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-6-il)amino]benzoato de terc-butilo (940 mg, 2,197 mmol) en acetonitrilo (4 mL). El vial se selló y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en agua y se agregó 8 mL de HCl 1 N. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (3x). La fase orgánica se secó en $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó. La cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 0-50 %) proporcionó el producto. 4-(1-tetrahidropiran-2-il-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il)benzoato de terc-butilo (448 mg, 37 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 4,10 - 3,85 (m, 3H), 3,77 - 3,54 (m, 2H), 3,35 (tt, *J* = 11,6, 2,6 Hz, 2H), 2,87 (td, *J* = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,26 - 1,73 (m, 8H), 1,68 (s, 9H). LCMS *m/z* 502,28 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 4-(6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il)benzoato de terc-butilo (C**233**)*

A una solución de 4-(1-tetrahidropiran-2-il-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il)benzoato de terc-butilo (222 mg, 0,4049 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó metanol (sal de clorhidrato) (3 mL de 1,25 M, 3,750 mmol) (HCl en MeOH). La mezcla se colocó en un vial sellado y se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió con hielo seco, se agregó 2-metilpropan-2-olato (ion de potasio (1)) (1,3 mL de 1 M, 1,300 mmol) para neutralizarlo (pH aprox. 9). La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se agregó salmuera. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (3x). La fase orgánica se secó en $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (4 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 0-50 %) proporcionó el producto. Sólido blanco. 4-(6-tetrahidropiran-4-il-1H-

pirrolo[3,2-f]indazol-7-il)benzoato de terc-butilo (131 mg, 67 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,11 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,02 (q, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,99 (ddd, *J* = 11,6, 4,2, 2,0 Hz, 2H), 3,49 - 3,26 (m, 2H), 2,89 (ddt, *J* = 15,3, 11,0, 4,2 Hz, 1H), 1,94 - 1,70 (m, 4H), 1,67 (s, 9H). LCMS *m/z* 418,26 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoato de terc-butilo (**C234**)*

Una mezcla de 4-(6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il)benzoato de terc-butilo (50 mg, 0,1061 mmol) y 2,2-dimetilpropanoil 2,2-dimetilpropanoato (2 mL, 9,858 mmol) se calentó a 80 °C durante 90 min. La mezcla se evaporó al vacío a 70 °C. El residuo se suspendió en bicarbonato de sodio acuoso, se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica se secó en $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó. La cromatografía en gel de sílice (2 x 4 g de gel de sílice, 0-30 %) proporcionó el producto como un sólido blanco. 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoato de terc-butilo (57 mg, 107 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,21 - 8,10 (m, 2H), 8,08 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 10,8, 3,7 Hz, 2H), 3,26 (td, *J* = 11,6, 2,7 Hz, 2H), 2,88 - 2,72 (m, 1H), 1,84 - 1,63 (m, 4H), 1,59 (s, 9H), 1,47 (s, 9H). LCMS *m/z* 502,3 $[M+H]^+$.

*Etapa 5. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoato de terc-butilo (**C235**)*

A una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoato de terc-butilo (124 mg, 0,2472 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó NIS (115 mg, 0,5111 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se completó mediante LCMS. Después de 30 min, la mezcla se cargó em 2 x4 g de gel de sílice, y se eluyó con EtOAc al 0-30 % en heptano como eluyente. 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoato de terc-butilo (154 mg, 99 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,34 - 8,16 (m, 3H), 7,97 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,03 (dd, *J* = 11,5, 4,2 Hz, 2H), 3,34 (td, *J* = 11,8, 1,8 Hz, 2H), 3,02 (tt, *J* = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,48 (qd, *J* = 12,6, 4,4 Hz, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,55 (s, 9H). LCMS *m/z* 628,28 $[M+H]^+$.

*Etapa 6. Síntesis de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoato de terc-butilo*

En un vial de microondas de 30 mL se cargó 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-yodo-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoato de terc-butilo (63 mg, 0,1004 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (37 mg, 0,26 mmol), $K_3PO_4$ (74 mg, 0,35 mmol) y SPhos Pd G3 (6 mg, 0,007670 mmol). Se agregó dioxano (7 mL) y agua (200 µL). La suspensión se burbujeó con $N_2$. El vial se selló y se calentó a 100 °C con microondas durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se evaporó. El residuo se suspendió en agua, se extrajo con

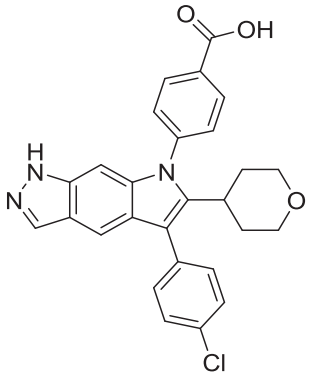
DCM (3 x). La fase orgánica se secó en $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó. La cromatografía en gel de sílice (4 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 0-30 %) proporcionó el producto. 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoato de terc-butilo (58,7 mg, 98 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,01 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 4H), 7,23 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,20 (td, *J* = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 2,97 (tt, *J* = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,70 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 1,55 (s, 9H). LCMS *m/z* 595,42 $[M+H]^+$.

*Etapa 7. Síntesis de ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoico (**331**)*

Una solución de 4-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoato de terc-butilo (58,7 mg, 0,099 mmol) en THF (2 mL) y $H_2O$ (0,5 mL) se trató con LiOH (200 µL de 5 M, 1,0 mmol) durante 18 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1 mL), se acidificó con HCl 6 N, se diluyó con DMSO (1 mL), se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (Waters, acetonitrilo/agua/0,1 % TFA 0-90 %). Las fracciones puras se recolectaron y se liofilizaron para proporcionar el producto. Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoico (sal de trifluoroacetato) (27,9 mg, 40 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,53 (s, 1H), 8,31 - 8,14 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 2H), 7,62 - 7,47 (m, 3H), 7,46 - 7,30 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,83 - 3,49 (m, 2H), 3,08 (td, *J* = 11,2, 4,3 Hz, 2H), 2,93 (p, *J* = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 1,65 (dd, *J* = 8,0, 3,3 Hz, 4H). LCMS *m/z* 456,24 $[M+H]^+$.

***Compuesto 332***

*Ácido 4-[5-(4-clorofenil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoico (**332**)*

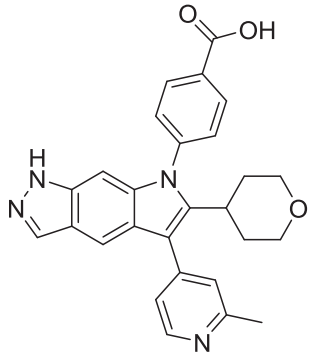



El compuesto **332** se preparó a partir de **C232** de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto **331**. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,53 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 3H), 6,79 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 3,88 - 3,60 (m, 2H), 3,09 (dq, J = 11,2, 6,2 Hz, 2H), 2,94 (q, J = 7,4, 6,9 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 8,2, 3,2 Hz, 4H). LCMS *m/z* 472,13 $[M+H]^+$.

***Compuesto 333***

*Ácido 4-[5-(2-metil-4-piridil)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[3,2-f]indazol-7-il]benzoico*

***(333)***

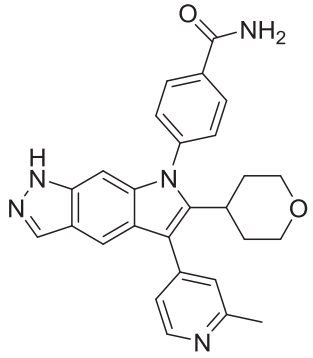


El compuesto **333** se preparó a partir de **C232** de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto **331**. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,39 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,31 - 8,17 (m, 2H), 8,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,26 - 3,04 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,70 (q, J = 12,1, 11,5 Hz, 4H). LCMS *m/z* 453,22 $[M+H]^+$.

***Compuesto 334***

*4-(5-(2-metilpiridin-4-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[3,2-f]indazol-7(1H)-il)benzamida*

***(334)***

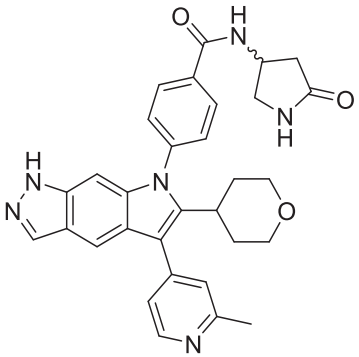


El compuesto **334** se preparó a partir del compuesto **333** de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto **128**. $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,63 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,24 - 8,15 (m, 2H), 8,12 - 8,04 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 6,84 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 11,6, 4,0 Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,84 (qd, J = 12,2, 11,5, 4,1 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 13,0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 452,35 $[M+H]^+$.

***Compuesto 335***

*4-(5-(2-metilpiridin-4-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[3,2-f]indazol-7(1H)-il)-N-(5-oxopirrolidin-3-il)benzamida (**335**)*

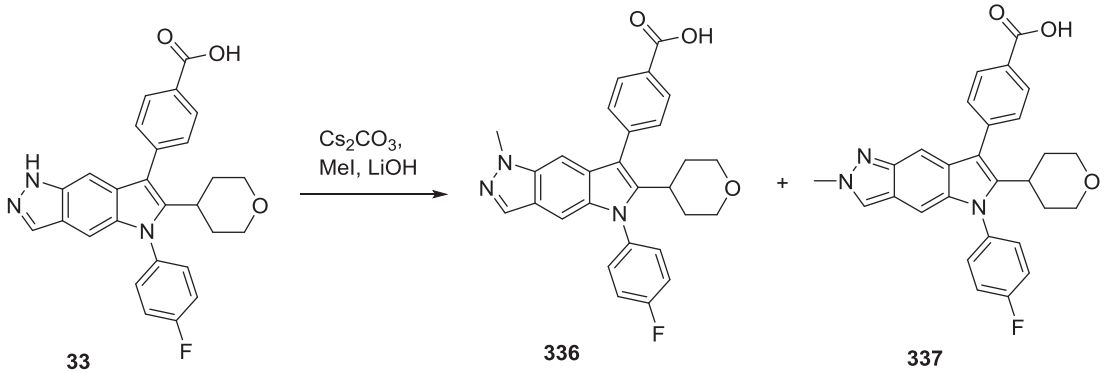
**549**



El compuesto **335** se preparó a partir del compuesto **333** y 4-aminopirrolidin-2-ona mediante acoplamiento de HATU mediante el uso del método descrito para la preparación del compuesto **128**. $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 2H), 8,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (br s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 10,6, 7,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 11,5, 3,9 Hz, 2H), 3,43 (dd, J = 10,5, 4,4 Hz, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,49 (dd, J = 17,3, 5,3 Hz, 1H), 1,81 (qd, J = 12,3, 11,9, 4,2 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 12,9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 535,38 $[M+H]^+$.

***Compuestos 336 y 337***

*Ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**336**) y ácido 4-[5-(4-fluorofenil)-2-metil-6-tetrahidropiran-4-il-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**337**)*




**33** **336** **337**

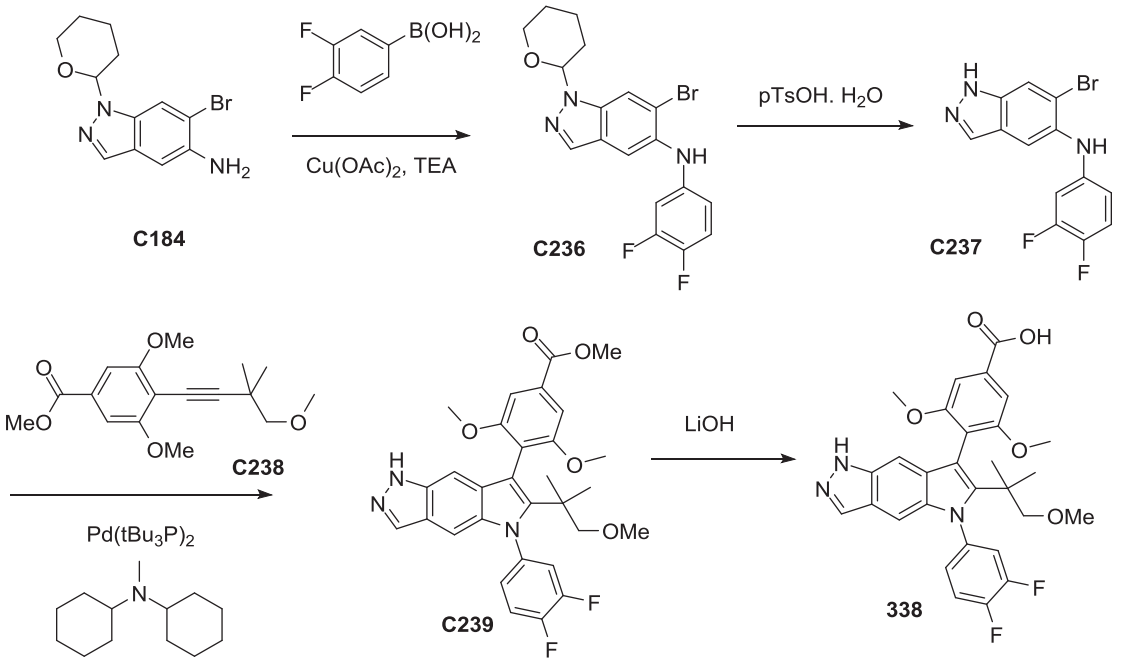
A una solución de **33** (50 mg, 0,11 mmol) y $Cs_2CO_3$ (108 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se le agregó yoduro de metilo (17 µL, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno y se agitó a 65 °C durante 15 h. Se agregó metanol (1 mL) y LiOH (500 µL de 2 M, 1,0 mmol) y la agitación continuó durante 4 h a 65 °C y la mezcla se concentró hasta sequedad, se diluyó con una mezcla de DMSO/agua, y se inyectó en un cartucho C18 de 50 g. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: MeCN al 10-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó **336** (13,5 mg, 49 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,25-12,68 (bs, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 2H), 7,97 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 4H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 - 3,65 (m, 2H), 3,17 - 2,94 (m, 3H), 1,74 - 1,56 (m, 4H). LCMS *m/z* 470,3 $[M+H]^+$ y

**337** (12,5 mg, 36 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,35-12,5 (bs, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 - 8,05 (m, 2H), 7,70 - 7,56 (m, 4H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,73 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,18 - 2,91 (m, 3H), 1,76 - 1,54 (m, 4H). LCMS *m/z* 470,25 $[M+H]^+$.

**551**

***Compuesto 338***

*Ácido 4-[5-(3,4-difluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3,5-dimetoxi-benzoico (**338**)*




*Etapa 1: Síntesis de 6-bromo-N-(3,4-difluorofenil)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-5-amina (**C236**)*

A una solución de **C184** (20,4 g, 68,88 mmol) y ácido 3,4-difluorofenil)borónico (35,15 g, 222,6 mmol) en diclorometano (300 mL) se le agregó TEA (32 mL, 229,6 mmol), luego, se agregó 57 g de tamices de 3Å seguido por $Cu(OAc)_2$ (25,32 g, 204,9 mmol) . La reacción azul-verde se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se filtró, y el filtrado se diluyó con diclorometano (200 mL) y se lavó con $NH_4Cl$ saturado acuoso (500 mL), al que se le había agregado una solución de $NH_4OH$ (120 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite marrón oscuro. El aceite se disolvió en diclorometano y se filtró a través de un tapón de gel de sílice. El tapón se eluyó con EtOAc al 10 %/diclorometano hasta que eluyó el producto. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar **C236** (15,5 g, 55 %). $^1$H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,98 - 7,73 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,05 (dt, J = 10,1, 8,9 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 12,1, 6,8, 2,8 Hz, 1H), 6,69 (dtd, J = 8,6, 3,3, 1,6 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,64 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 4,03 (ddt, J = 11,7, 3,5, 2,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,61 (m, 1H), 2,67 - 2,37 (m, 1H), 2,11 (dddd, J = 19,4, 13,2, 6,0, 3,4 Hz, 2H), 1,86 - 1,57 (m, 3H). $^{19}$F NMR (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -136,07 (d, J = 22,0 Hz), -147,19 (d, J = 22,0 Hz) ppm. LCMS m/z 408,23 $[M+H]^+$;

*Etapa 2: Síntesis de 6-bromo-N-(3,4-difluorofenil)-1H-indazol-5-amina (**C237**)*

A una solución de **C236** (1,21 g, 2,96 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregó TsOH (agua (1)) (820 mg, 4,31 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h y se vertió en

aprox. 100 mL de $NaHCO_3$ saturado acuso (advertencia: se observó evolución de gas). Un sólido blancuzco se precipitó, y se filtró y se lavó con agua. La torta de filtración se disolvió en EtOAc (50 mL), se secó con $MgSO_4$, y se filtró a través de un tapón de gel de sílice. El tapón se eluyó con EtOAc y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar un sólido blancuzco. El sólido se trituró con diclorometano y el solvente se evaporó. Esto se repitió una vez más y el sólido resultante se secó al vacío para proporcionar **C237** (900 mg, 94 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,14 (s, 1H), 8,10 - 7,86 (m, 2H), 7,76 (d, J = 30,4 Hz, 2H), 7,18 (dt, J = 10,7, 9,1 Hz, 1H), 6,64 (ddd, J = 13,3, 7,0, 2,7 Hz, 1H), 6,50 (dq, J = 9,6, 2,6, 2,1 Hz, 1H). $^{19}$F NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ -138,14 (d, J = 23,2 Hz), -152,57 (d, J = 23,1 Hz) ppm. LCMS m/z 324,06 $[M+H]^+$;

*Etapa 3: Síntesis de 4-[5-(3,4-difluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3,5-dimetoxi-benzoato de metilo (**C239**)*

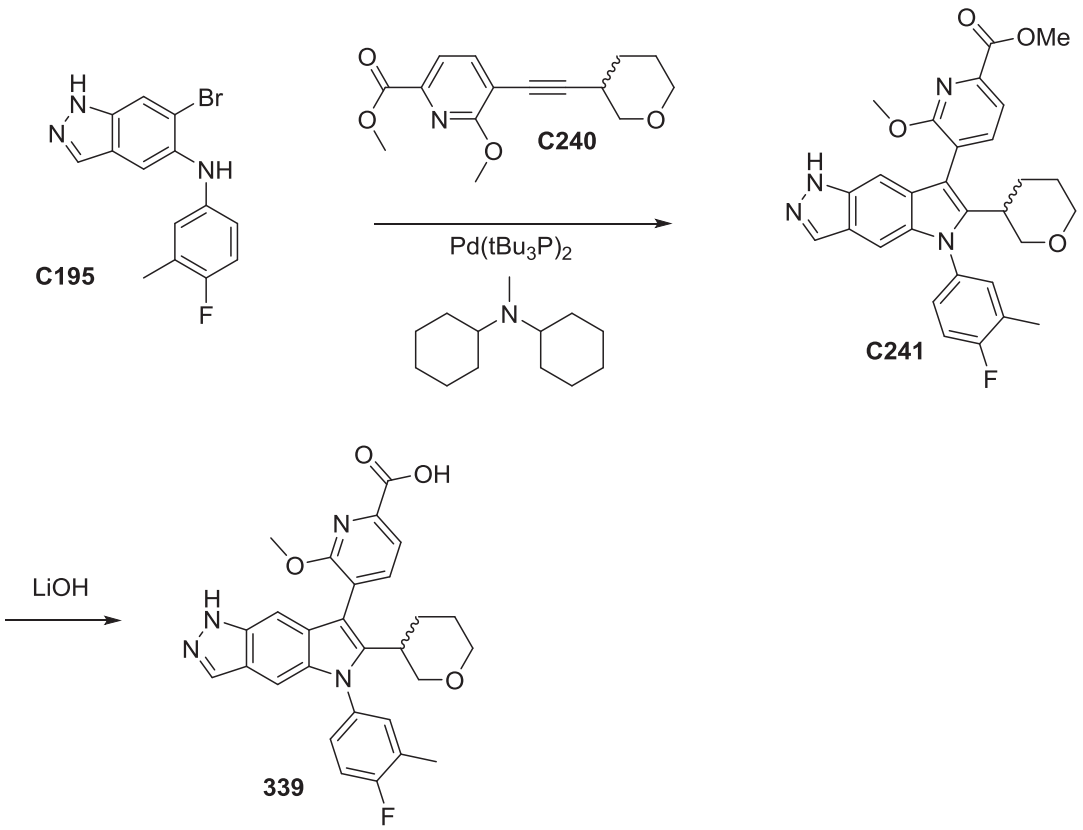
Una solución de **C237** (50 mg, 0,15 mmol), **C238** (60 mg, 0,18 mmol) y *N*-ciclohexil-*N*-metil-ciclohexanamina (100 µL, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Luego, se agregó Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (6 mg, 0,012 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 min adicionales, luego, se calentó a 105 °C y se agitó durante 15 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y luego se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-30 %/Heptano) para proporcionar **C239** (38 mg, 45 %) LCMS m/z 550,32 [M+H]+;

*Etapa 4: Síntesis de ácido 4-[5-(3,4-difluorofenil)-6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-3,5-dimetoxi-benzoico (**338**)*

A una solución de **C239** (38 mg, 0,07 mmol) en THF (1 mL), MeOH (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se le agregó LiOH (16,56 mg, 0,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Luego, la reacción se acidificó con HCl 1*M*, se extrajo con EtOAc, y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa. Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x150 mm, 5 micrómetros). Gradiente: MeCN en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 % para proporcionar **338** (13,2 mg, 33 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,38 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,36 (s, 3H), 6,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,07 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,08 (s, 7H). LCMS m/z 536,21 $[M+H]^+$;

***Compuesto 339***

*5-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-6-metoxi-piridina-2-carboxilato de metilo (**339**)*




*Etapa 1: Síntesis de 5-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-6-metoxi-piridina-2-carboxilato de metilo (**C241**)*

Una solución de **C240** (300 mg, 1,09 mmol), **C195** (351 mg, 1,096 mmol), Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (60 mg, 0,12 mmol) y *N*-ciclohexil-*N*-metil-ciclohexanamina (912 mg, 4,7 mmol) se mezcló en dioxano (5 mL) y la reacción se desgasificó con nitrógeno durante 1 min. La reacción se calentó a 120 °C durante 15 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice, EtOAc al 10-90 % en hexanos) para proporcionar **C241** (180 mg, 29 %). LCMS m/z 515,35 $[M+H]^+$;

*Etapa 2: Síntesis de ácido 5-[5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-6-tetrahidropiran-3-il-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico (**339**)*

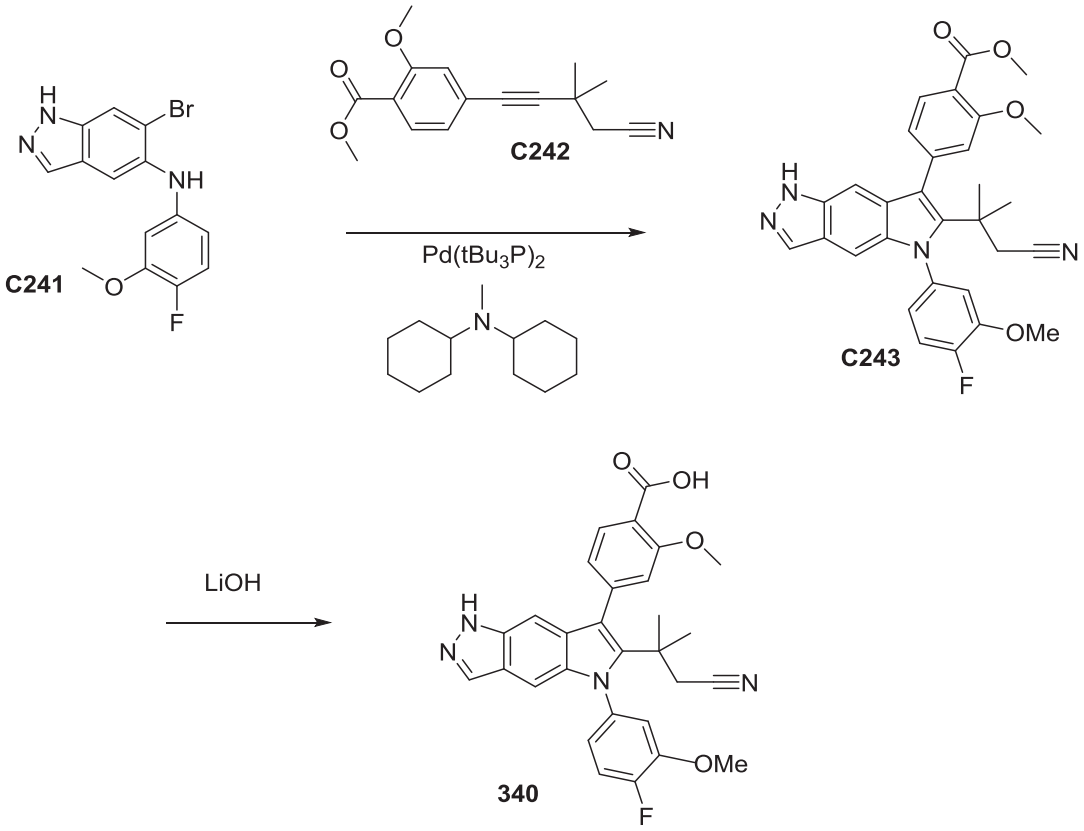
A una solución de **C241** (160 mg, 0,31 mmol) en THF (8 mL), MeOH (4 mL) y agua (4 mL) se le agregó $LiOH·H_2O$ (158 mg, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 h. Luego, después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó HCl 1 M para ajustar cuidadosamente el pH a 5, y la reacción se extrajo con diclorometano (10 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (agua-acetonitrilo al 10-90 %, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar **339** (130 mg, 79 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,20 (s, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 3,6, 1,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,01 - 3,78 (m, 3H), 3,54 - 3,29 (m,

2H), 2,97 - 2,75 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,92 (q, J = 14,4, 13,6 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 20,6 Hz, 2H). LCMS m/z 501,22 $[M+H]^+$;

**555**

***Compuesto 340***

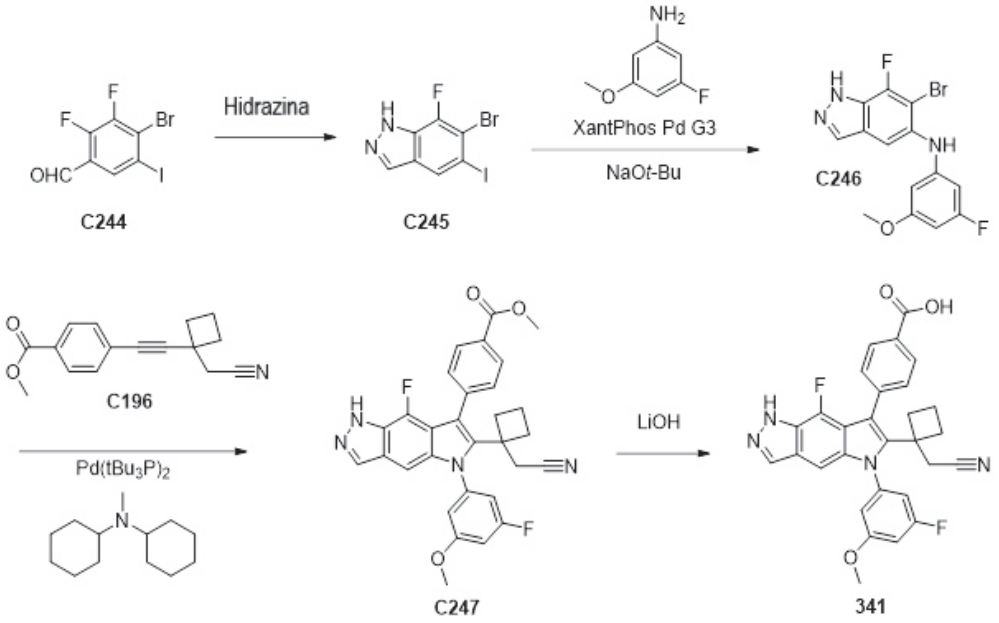
*Ácido 4-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-5-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]-2-metoxi-benzoico (**340**)*




El compuesto **340** se preparó a partir del intermedio **C184** mediante el uso de reactivos adecuados para generar **C241** y **C242** mediante el uso de los mismos procedimientos que para **338**. $^1$H NMR (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8,05 - 7,93 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 11,1, 8,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,18 (td, J = 9,3, 8,6, 2,4 Hz, 2H), 7,04 (dt, J = 15,2, 1,2 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,72 - 2,52 (m, 2H), 1,38 (t, J = 6,2 Hz, 6H). LCMS m/z 513,27 $[M+H]^+$.

***Compuesto 341***

*Ácido 4-[6-[1-(cianometil)ciclobutil]-8-fluoro-5-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**341**)*




*Etapa 1: Síntesis de 6-bromo-7-fluoro-5-yodo-1H-indazol (**C245**)*

A una solución de **C244** (114,7 g, 330,6 mmol) en 2-MeTHF (700 mL) se le agregó hidrazina·$H_2O$ (100 mL, 2,040 mol) y la reacción se sometió a reflujo durante 4 días. La reacción se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con MTBE (500 mL). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$ y se evaporó al vacío. El sólido que quedaba se trituró con heptano y se secó al vacío para proporcionar **C235** (60 g, 53 %). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, J = 3,4 Hz, 1H). $^{19}$F NMR (282 MHz, DMSO-$d_6$) δ -113,46. LCMS m/z 340,72 [M+H]+;

*Etapa 2: Síntesis de 6-bromo-7-fluoro-N-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1H-indazol-5-amina (**C246**)*

Una solución de **C245** (1 g, 2,933 mmol), 3-fluoro-5-metoxi-anilina (493 µL, 4,108 mmol) y NaO*t*-Bu (705 mg, 7,336 mmol) en dioxano (11,75 mL) se purgó con nitrógeno durante 10 min. luego, se agregó XantPhos Pd G3 (279 mg, 0,2942 mmol) y la reacción se purgó con nitrógeno durante otros 5 min. Luego, la reacción se agitó a 90 °C durante 15 h. La reacción se enfrió y se agregó EtOAc (120 mL) seguido por $NH_4Cl$ saturado acuoso y HCl 6 *M* para ajustar el pH a ~ 2. Las dos capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con HCl 1 *M*, se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0- 100 % en heptano) para proporcionar **C247** (357 mg, 34 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,76 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,18 - 6,12 (m,

2H), 6,08 (dt, J = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H). LCMS m/z 354,01 $[M+H]^+$;

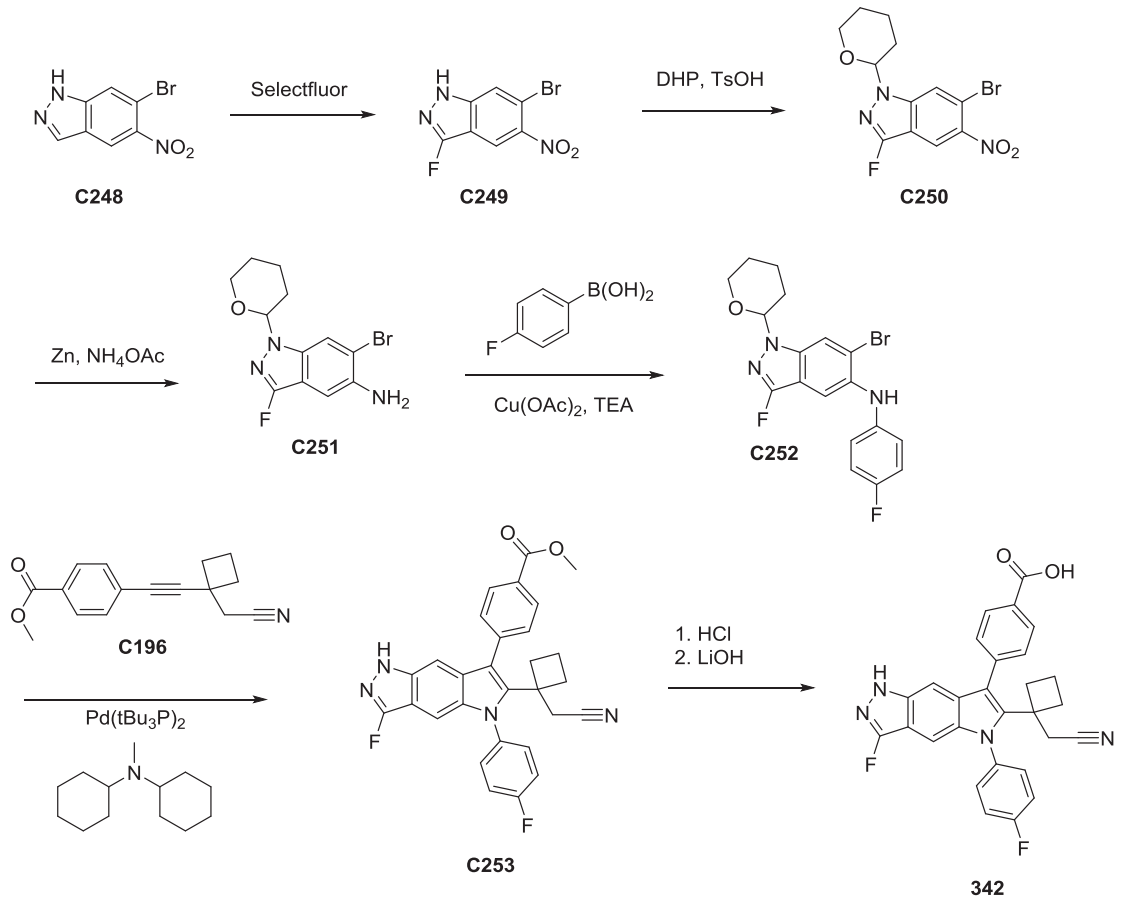
*Etapas 3 y 4: Síntesis de ácido 4-[6-[1-(cianometil)ciclobutil]-8-fluoro-5-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**341**)*

Una solución de **C246** (59 mg, 0,16 mmol) y **C196** (85 mg, 0,34 mmol) en dioxano (865 µL) se burbujeó con nitrógeno durante 2 min. Luego, se agregó *N*-ciclohexil-*N*-metil-ciclohexanamina (89 µL, 0,41 mmol) y se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. Luego, se agregó, $Pd(tBu_3P)_2$ (9 mg, 0,018 mmol), y se burbujeó nitrógeno durante otros 5 min. La reacción se agitó a 80 °C durante 15 h. Luego, se agregó una cantidad adicional de $Pd(tBu_3P)_2$ (9 mg, 0,01761 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h y se enfrió hasta 50 °C. Sucesivamente, se agregó metanol (1,2 mL), THF (1,2 mL) y LiOH (650 µL de 2,5 *M*, 1,63 mmol), y la reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se diluyó con DMSO/agua (2:1, 2 mL) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: acetonitrilo al 0-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar **341** (22,9 mg, 26%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,10 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 8,09 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 2H), 7,18 (dt, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 2,35 - 2,23 (m, 2H), 1,94 (p, J = 9,4 Hz, 1H), 1,58 - 1,42 (m, 3H). LCMS m/z 513,22 $[M+H]^+$;

**558**

***Compuesto 342***

*Ácido 4-[6-[1-(cianometil)ciclobutil]-3-fluoro-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**342**)*




*Etapa 1: Síntesis de 6-bromo-3-fluoro-5-nitro-1H-indazol (**C250**)*

A una solución de **C249** (2,41 g, 10 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y AcOH (20 mL) se le agregó Selectfluor® (3,53 g, 11 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriarse, las sales se filtraron, y el filtrado resultante se concentró para proporcionar **C250** (1,14 g, 44 %). LCMS m/z $(M+1)^+$: 260,0.

*Etapa 2: Síntesis de 6-bromo-3-fluoro-5-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (**C251**)*

A una solución de **C250** (2 g, 7,7 mmol) en diclorometano (20 mL), se le agregó TsOH (1,46 g, 8,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego, se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 3). La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 50 % en heptano) para proporcionar **C251** (1,3 g, 50 %). LCMS m/z $(M+H)^+$: 344,0

*Etapa 3: Síntesis de 6-bromo-3-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-amina (**C252**)*

A una mezcla de **C251** (1,3 g, 3,8 mmol) en metanol (30 mL), se le agregó polvo de zinc (1,23 g, 19 mmol, 5 eq) y NH4OAc (0,45 g, 5,7 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 50 % en heptano) para proporcionar **C252** (350 mg, 29 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)□□: 7,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2 H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 2H). LCMS m/z $(M+H)^+$: 314,1.

*Etapa 4: Síntesis de 6-bromo-3-fluoro-N-(4-fluorofenil)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-5-amina (**C252**)*

A una suspensión de 1 g de tamices moleculares de 3Å, **C251** (1 g, 3,18 mmol) y ácido (4-fluorofenil)borónico (1,44 g, 10,3 mmol) en diclorometano (15 mL) se le agregó TEA (1,5 mL, 10,8 mmol) y $Cu(OAc)_2$ (1,75 g, 9,64 mmol). La reacción se agitó a las 4 h y se agregó Celite® y la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se cargó en seco en un cartucho de oro de 80 gramos de Si. (Gradiente: EtOAc al 0- 100 % en heptano) para proporcionar **C252** (860 mg, 62%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 5,80 (dt, J = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 2H). LCMS m/z 408,15 [M+H]+;

Etapas 5-7: Síntesis de ácido 4-[6-[1-(cianometil)ciclobutil]-3-fluoro-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-f]indazol-7-il]benzoico (**342**)

A una solución de **C196** (63 mg, 0,2483 mmol) y **C252** (53 mg, 0,1215 mmol) en dioxano (745 µL) se le agregó *N*-ciclohexil-*N*-metil-ciclohexanamina (67 µL, 0,3128 mmol) y La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. Luego, se agregó $Pd(tBu_3P)_2$ (6,5 mg, 0,013 mmol) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min adicionales. La reacción se agitó a 80 °C durante 15h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se proporcionó el producto bruto **C253**, que se tomó directamente para la siguiente etapa.

Una solución del producto bruto a partir de la etapa previa en MeOH (1 mL) y HCl (203 µL de 6 *M*, 1,218 mmol) se agitó a 50 °C durante 1 h. LCMS mostró el producto deseado y se agregó THF (1 mL) a la solución. Luego, se agregó LiOH (975 µL de 2,5 *M*, 2,44 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a 50 °C y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en una columna de otro de 12 gramos de Si. (Gradiente: metanol al 0- 10 % en diclorometano) para proporcionar **342** (12,6 mg, 20 %). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,05 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,13 - 8,01 (m, 2H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,24 - 7,12 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,60 - 1,45 (m, 3H). LCMS m/z 483,22 $[M+H]^+$

## EJEMPLO 2. Ensayos para la detección y medición de las propiedades del modulador de AAT de los compuestos

### A. Ensayo de función de AAT (Línea celular NL20-SI del ensayo MSD)

La alfa-1 antitripsina (AAT) es una SERPINA (inhibidor de proteasa serina) que inactiva las

enzimas uniéndose a ellas de forma covalente. Este ensayo midió la cantidad de AAT funcionalmente activa en una muestra en presencia de los compuestos descritos 1-342, al determinar la capacidad de 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. Este complejo se capturó luego 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 abarcaban el intervalo de concentración presente en la muestra. Se usó un lector de placas Meso Scale Discovery (MSD), marcado con etiquetas Sulfo y microplacas para proporcionar alta sensibilidad y un amplio intervalo dinámico.

*MATERIALES*:

| **Reactivos/Placas** | **Concentración** |
|---|---|
| Alfa-1-antitripsina de cabra anti-humana<br>Anticuerpo policlonal<br>Uso a 5 µg/mL en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) | 1 mL a 1 mg/mL |
| Elastasa de neutrófilos humanos<br>Solución madre a 3,4 µM (0,1 mg + 1 mL PBS)<br>Se trabajó a 1 µg/mL (34 nm) en amortiguador de ensayo MSD (albúmina de suero bovino (BSA) al 1 %) | 100 µg liofilizado |
| Anticuerpo monoclonal de ratón anti-elastasa de neutrófilos humanos<br>Marcado con a 12:1 mediante el uso de etiqueta Sulfo MSD dorada y éster de N-hidroxisuccinimida (NHS); uso a 0,45 µg/mL en amortiguador de ensayo MSD (BSA al 1 %) | 900 mL |
| M-AAT (Alfa-1-Antitripsina) | 5 mg liofilizado |
| Bloqueador A de MSD (BSA)<br>Solución al 5 % en PBS para el bloqueo<br>Solución al 1 % en PBS para el amortiguador de ensayo | 250 mL |
| Amortiguador de lectura de MSD T (4X) con tensioactivo | 1 L o 250 mL |
| Placas de unión alta MSD 384 | |
| Polipropileno para placa de dilución de 384 pocillos | |
| Cultivo de tejidos tratado en placa negra de 384 pocillos | |

*INSTRUMENTOS*:

Meso Sector S600

Bravo

Dispensador de lavado

Multidrop Combi

**PROTOCOLO DE ENSAYO**

**Día 1: Cultivo celular**

1. Cosechar células epiteliales bronquiales humanas NL20 con expresión de Z-AAT humana en OptiMEM™ que contiene Pen/Estrep (P/S)
2. Sembrar 16 000 células/pocillo en 30 µL (placa de 384 pocillos)
3. Centrifugar placas brevemente hasta una velocidad (1200 rpm) y colocarlas en una incubadora a 37 °C durante la noche

**Día 2: Adición del compuesto y recubrimiento de placas con anticuerpo de captura**

**Adición del compuesto:**

1. Dispensar 40 µL de OptiMEM™ (P/S) con doxiciclina (solución madre 1:1000 = 0,1 µM final) en cada pocillo de la placa de compuesto mediante el uso de un multidrop Combi en una campana
2. Retirar la placa celular de la incubadora, voltear/transferir y llevar inmediatamente a Bravo para transferir los compuestos
3. Regresar las placas a la incubadora durante la noche

**Recubrimiento de placas de MSD**

1. Diluir el anticuerpo de captura (policlonal de cabra anti-AAT) 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 de unión alta de 384 pocillos de MSD mediante el uso del Multidrop equipado con un casete estándar.
3. Incubar durante la noche a 4 °C

**Preparación de soluciones de bloqueador A (BSA)**

1. Preparar una solución de bloqueador A de MSD (BSA) al 5 % de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
2. Diluir adicionalmente el bloqueador A de MSD al 5 % en PBS al 1 % (Bloqueador A), según sea necesario.

**Día 3: Ejecución del ensayo MSD**

**Bloqueo de placas**

1. Lavar la placa 1x con 50 µL de amortiguador de lavado (PBS + 0,5 % Tween 20), y agregar 35 µL de amortiguador de Bloqueo A al 5 % para bloquear la unión no específica en el dispensador de la lavadora
2. Rotar las placas en el agitador durante 1 hora a 600 rpm

**Preparación de estándares de M-AAT**

1. Diluir la solución madre de M-AAT a 1,6 µg/mL en Bloqueador A de BSA al 1 % (Solución madre en -70 °C); luego, preparar 12 x 1:2 diluciones en serie en el bloqueador A al 1 %
2. La concentración final inicial superior en la placa MSD es 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. Agregar 80 µL de amortiguador de ensayo al 1 % a todos los pocillos, excepto a las columnas 1/24 (estándares) con Multidrop Combi
2. Agregar estándares diluidos a las columnas 1 y 24
3. Centrifugar las placas de dilución a 1200 rpm brevemente

**Placas de células**

1. Aspirar las columnas que tendrán los estándares de las placas de células en la campana mediante el uso de un aspirador de 16-pin

**Preparación de elastasa de neutrófilos humana (hNE)**

1. Preparar 1 µg/mL de elastasa de neutrófilos humanos mediante dilución en Bloqueador A al 1 %.
    a. Vial pequeño de 100 µg – agregar 1 mL de PBS (100 µg/mL)
        i. Esto puede diluirse luego 1:100 en amortiguador de ensayo al 1 % para una concentración final de 1 µg/mL

**MSD – adición de hNE (20 µL/pocillo)**

1. Después de que la placa de MSD se haya bloqueado durante al menos 1 hora, lavar la placa 1x con 50 µL de amortiguador de lavado (PBS + 0,5% Tween 20) y luego agregar 20 µL de hNE a cada pocillo

**Bravo – Placa de células – Placa de dilución – Placa de MSD**

Mediante el uso de Bravo, aspirar 10 µL de la placa de células, transferir a la placa de dilución (dilución de 9-veces)

1. Mezclar 25 µL 3x, luego, aspirar 5 µL, transferir a la placa de 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

**Adición de anticuerpo de detección funcional de hNE**

1. Lavar la placa 1X con amortiguador de lavado
2. Agregar 25 µL de anticuerpo monoclonal anti-elastasa de ratón marcado con Sulfo) diluido a 0,45 µg/mL (1:2000) en Bloqueador A al 1 % en todos los pocillos de las placas MSD de actividad funcional mediante el uso de la lavadora/dispensador

Nota: La dilución requerida para una señal suficiente debe determinarse para cada nuevo lote de anticuerpo marcado.

3. Incubara a TA con agitación a 600 rpm durante 1 hora.

**Lavado final y lectura de imágenes de MSD**

1. Lavar la placa 1x y agregar 25 µL de amortiguador de lavado a la placa.
2. Preparar 2 x de amortiguador de lectura
3. Retirar el amortiguador de lavado de la placa de MSD
4. Transferir 35 µL 2x de amortiguador de lectura a la placa de MSD mediante el uso de Bravo y llevar a MSD para lectura inmediata

Análisis de datos en el software MSD Discovery Workbench 4.0 y los valores de $EC_{50}$ se determinaron mediante el uso de Genedata. Véase la Tabla 22 para más datos.

**B. Ensayo bioquímico (Ensayo de actividad de elastasa Z-AAT)**

Este ensayo midió la modulación de los compuestos 1-342 sobre la actividad de la SERPINA de Z-AAT mediante el uso de proteína Z-AAT purificada y elastasa de neutrófilos humanos (hNE) purificada. Normalmente, cuando la Z-AAT monomérica activa encuentra una proteasa tal como tripsina o elastasa, se forma un complejo «suicida» covalente 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 producir una disminución en la actividad de SERPINA. En dichos casos, cuando una proteasa encuentra Z-AAT unida al compuesto, la proteasa escinde e inactiva la Z-AAT sin ser inactivada.

*MATERIALES*

**Reactivos**

Amortiguador PBS (preparación de medio) + 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)

3,4 µM de solución madre (0,1 mg/mL) preparada en acetato de Na 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)

20 mM de solución madre en DMSO, almacenada a -20 °C

Proteína Z-AAT purificada de plasma humano;

12,9 µM (0,67 mg/mL) muestra de Z-AAT Vertex Cambridge 4942, del paciente #061-SSN, almacenada a -80 C

**Placas**

Corning 4511 (negra de 384 pocillos de bajo volumen)

**Instrumentos**

PerkinElmer® EnVision™

**PROTOCOLO DE ENSAYO**

**Preincubación de Z-AAT con compuestos**

1. 7,5 µL de Z-AAT (20 nM) se incubó con los compuestos 1-342 en una placa GCA durante 1 hora a temperatura ambiente

**Adición de hNE**

1. Agregar 7,5 ul de solución de HNE (3 nM en PBS+BRIJ35 al 0,01 %) en la placa GCA
2. Incubar la placa durante 30 minutos para permitir la formación del complejo suicida Z-AAT/HNE

**Adición de sustrato y placa de lectura en PE Envision**

1. Dispensar 7,5 µL de sustrato (300 µM de solución de sustrato de elastasa (ES V) en PBS+BRIJ35 al 0,01 %) por pocillo en la placa GCA
2. Lectura inmediata en Envision.

**C. DATOS DE $IC_{50}$ y $EC_{50}$ PARA LOS COMPUESTOS 1 - 342**

Los compuestos de fórmula (**I**) son útiles como moduladores de la actividad de AAT. La Tabla 22, a continuación, ilustra la $IC_{50}$ y $EC_{50}$ de los compuestos 1-342 mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente (ensayos descritos anteriormente en el Ejemplo 2A). En la Tabla 22, a continuación, se aplican los siguientes significados. Para $IC_{50}$ y $EC_{50}$: «+++» significa < 0,4 µM; «++» significa 0,4 µM a 1,0 µM; «+» significa mayor que 1,0 µM; y «N/A» significa actividad no evaluada. Para $IC_{50}$, «N.D.» significa actividad no detectada hasta 30 µm.

***Tabla 22. Datos de $IC_{50}$ y $EC_{50}$ para los Compuestos 1-342***

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **1** | + | +++ |
| **2** | + | +++ |
| **3** | N.D. | ++ |
| **4** | + | ++ |
| **5** | N.D. | + |
| **6** | N.D. | + |
| **7** | + | +++ |
| **8** | + | ++ |
| **9** | N.D. | ++ |
| **10** | + | +++ |
| **11** | + | +++ |

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **12** | N.D. | + |
| **13** | + | +++ |
| **14** | N.D. | + |
| **15** | N.D. | ++ |
| **16** | N.D. | + |
| **17** | N.D. | ++ |
| **18** | N.D. | + |
| **19** | N.D. | + |
| **20** | N.D. | +++ |
| **21** | N.D. | ++ |
| **22** | N.D. | + |
| **23** | N.D. | + |
| **24** | N.D. | + |
| **25** | + | + |
| **26** | N.D. | + |
| **27** | + | + |
| **28** | N.D. | + |
| **29** | N.D. | +++ |
| **30** | N.D. | ++ |
| **31** | + | ++ |
| **32** | + | ++ |
| **33** | + | +++ |
| **34** | + | + |
| **35** | + | +++ |
| **36** | + | + |
| **37** | + | +++ |
| **38** | + | ++ |
| **39** | + | ++ |
| **40** | N.D. | ++ |
| **41** | N.D. | ++ |
| **42** | N.D. | + |
| **43** | N.D. | + |
| **44** | N.D. | + |

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **45** | + | +++ |
| **46** | N.D. | +++ |
| **47** | + | +++ |
| **48** | + | ++ |
| **49** | + | +++ |
| **50** | + | +++ |
| **51** | + | +++ |
| **52** | + | ++ |
| **53** | + | +++ |
| **54** | + | +++ |
| **55** | + | +++ |
| **56** | +++ | +++ |
| **57** | + | +++ |
| **58** | + | +++ |
| **59** | + | ++ |
| **60** | + | ++ |
| **61** | N.D. | ++ |
| **62** | N.D. | + |
| **63** | N.D. | + |
| **64** | N.D. | + |
| **65** | N.D. | ++ |
| **66** | + | + |
| **67** | + | +++ |
| **68** | + | +++ |
| **69** | + | +++ |
| **70** | + | +++ |
| **71** | + | +++ |
| **72** | + | +++ |
| **73** | N.D. | +++ |
| **74** | + | +++ |
| **75** | + | +++ |
| **76** | N.D. | +++ |
| **77** | + | +++ |

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **78** | N.D. | ++ |
| **79** | + | ++ |
| **80** | + | ++ |
| **81** | + | ++ |
| **82** | + | ++ |
| **83** | + | ++ |
| **84** | + | ++ |
| **85** | + | ++ |
| **86** | N.D. | + |
| **87** | + | + |
| **88** | N/A | + |
| **89** | + | + |
| **90** | N.D. | + |
| **91** | N.D. | + |
| **92** | + | + |
| **93** | N.D. | + |
| **94** | N.D. | + |
| **95** | N.D. | + |
| **96** | N.D. | + |
| **97** | + | +++ |
| **98** | + | ++ |
| **99** | N.D. | + |
| **100** | + | + |
| **101** | N.D. | +++ |
| **102** | ++ | +++ |
| **103** | N.D. | + |
| **104** | ++ | +++ |
| **105** | + | +++ |
| **106** | + | ++ |
| **107** | N.D. | + |
| **108** | ++ | +++ |
| **109** | + | +++ |
| **110** | + | +++ |

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **111** | + | +++ |
| **112** | + | +++ |
| **113** | + | +++ |
| **114** | + | +++ |
| **115** | N.D. | ++ |
| **116** | + | +++ |
| **117** | + | +++ |
| **118** | + | + |
| **119** | + | ++ |
| **120** | + | + |
| **121** | N.D. | ++ |
| **122** | N.D. | + |
| **123** | + | +++ |
| **124** | + | +++ |
| **125** | ++ | +++ |
| **126** | + | + |
| **127** | N.D. | +++ |
| **128** | + | +++ |
| **129** | + | +++ |
| **130** | N.D. | ++ |
| **131** | N.D. | + |
| **132** | N.D. | ++ |
| **133** | N.D. | + |
| **134** | N.D. | + |
| **135** | + | + |
| **136** | + | +++ |
| **137** | N.D. | + |
| **138** | N.D. | ++ |
| **139** | N.D. | ++ |
| **140** | N.D. | + |
| **141** | N.D. | + |
| **142** | N/A | + |
| **143** | N.D. | + |

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **144** | N.D. | +++ |
| **145** | N.D. | ++ |
| **146** | N.D. | + |
| **147** | N.D. | + |
| **148** | N.D. | + |
| **149** | + | + |
| **150** | N.D. | +++ |
| **151** | N.D. | + |
| **152** | N.D. | + |
| **153** | N.D. | ++ |
| **154** | N.D. | + |
| **155** | N/A | + |
| **156** | N.D. | + |
| **157** | N.D. | + |
| **158** | N.D. | + |
| **159** | + | + |
| **160** | + | + |
| **161** | N.D. | + |
| **162** | + | + |
| **163** | N.D. | + |
| **164** | + | ++ |
| **165** | N/A. | + |
| **166** | + | + |
| **167** | + | + |
| **168** | + | + |
| **169** | N.D. | + |
| **170** | + | + |
| **171** | N.D. | + |
| **172** | + | + |
| **173** | + | + |
| **174** | N.D. | +++ |
| **175** | N.D. | + |
| **176** | + | + |

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **177** | N/A | + |
| **178** | + | + |
| **179** | N.D. | + |
| **180** | N.D. | + |
| **181** | +++ | N/A |
| **182** | +++ | +++ |
| **183** | ++ | +++ |
| **184** | + | +++ |
| **185** | + | +++ |
| **186** | ++ | +++ |
| **187** | ++ | ++ |
| **188** | + | + |
| **189** | ++ | +++ |
| **190** | ++ | ++ |
| **191** | + | +++ |
| **192** | + | ++ |
| **193** | + | + |
| **194** | + | + |
| **195** | N/A | + |
| **196** | + | ++ |
| **197** | ++ | +++ |
| **198** | + | + |
| **199** | + | + |
| **200** | + | + |
| **201** | + | + |
| **202** | + | ++ |
| **203** | + | ++ |
| **204** | N.D. | ++ |
| **205** | N.D. | ++ |
| **206** | N.D. | + |
| **207** | + | + |
| **208** | N.D. | + |
| **209** | N.D. | + |

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **210** | N.D. | + |
| **211** | N.D. | + |
| **212** | + | + |
| **213** | N.D. | + |
| **214** | + | + |
| **215** | N.D. | + |
| **216** | N.D. | + |
| **217** | + | + |
| **218** | + | ++ |
| **219** | N.D. | + |
| **220** | + | ++ |
| **221** | N.D. | + |
| **222** | + | + |
| **223** | + | + |
| **224** | N.D. | + |
| **225** | N.D. | ++ |
| **226** | N.D. | + |
| **227** | N.D. | + |
| **228** | + | + |
| **229** | N.D. | + |
| **230** | + | + |
| **231** | + | ++ |
| **232** | + | ++ |
| **233** | + | + |
| **234** | + | + |
| **235** | + | + |
| **236** | N.D. | + |
| **237** | + | + |
| **238** | + | ++ |
| **239** | N.D. | + |
| **240** | N.D. | + |
| **241** | N.D. | + |
| **242** | + | ++ |

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **243** | + | + |
| **244** | + | + |
| **245** | + | ++ |
| **246** | + | ++ |
| **247** | + | ++ |
| **248** | N.D. | + |
| **249** | N.D. | + |
| **250** | N.D. | + |
| **251** | N.D. | + |
| **252** | + | +++ |
| **253** | +++ | +++ |
| **254** | + | ++ |
| **255** | + | + |
| **256** | + | +++ |
| **257** | N.D. | + |
| **258** | N.D. | ++ |
| **259** | N.D. | + |
| **260** | N.D. | + |
| **261** | N.D. | + |
| **262** | + | + |
| **263** | N.D. | + |
| **264** | N.D. | + |
| **265** | + | +++ |
| **266** | N.D. | + |
| **267** | + | +++ |
| **268** | ++ | +++ |
| **269** | + | +++ |
| **270** | + | +++ |
| **271** | ++ | +++ |
| **272** | + | + |
| **273** | N.D. | ++ |
| **274** | N.D. | + |
| **275** | + | + |

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **276** | N.D. | + |
| **277** | + | + |
| **278** | + | ++ |
| **279** | N.D. | + |
| **280** | N.D. | + |
| **281** | N.D. | + |
| **282** | N.D. | + |
| **283** | N.D. | + |
| **284** | + | +++ |
| **285** | N.D. | + |
| **286** | + | + |
| **287** | N.D. | + |
| **288** | N.D. | + |
| **289** | N.D. | ++ |
| **290** | + | + |
| **291** | + | +++ |
| **292** | N.D. | + |
| **293** | N.D. | + |
| **294** | N.D. | + |
| **295** | N.D. | + |
| **296** | + | + |
| **297** | N.D. | + |
| **298** | + | + |
| **299** | + | + |
| **300** | N.D. | + |
| **301** | + | ++ |
| **302** | N.D. | + |
| **303** | + | + |
| **304** | + | +++ |
| **305** | N.D. | + |
| **306** | + | + |
| **307** | N.D. | + |
| **308** | N.D. | + |

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **309** | N.D. | + |
| **310** | N.D. | + |
| **311** | N.D. | + |
| **312** | N.D. | + |
| **313** | + | + |
| **314** | + | + |
| **315** | N.D. | + |
| **316** | N.D. | + |
| **317** | + | ++ |
| **318** | N.D. | + |
| **319** | + | + |
| **320** | ++ | +++ |
| **321** | + | +++ |
| **322** | N.D. | + |
| **323** | N.D. | + |
| **324** | N.D. | + |
| **325** | N.D. | + |
| **326** | N/A | + |
| **327** | + | + |
| **328** | + | + |
| **329** | N.D. | + |
| **330** | + | + |
| **331** | + | +++ |
| **332** | + | ++ |
| **333** | N.D. | + |
| **334** | N.D. | + |
| **335** | N.D. | + |
| **336** | N.D. | + |
| **337** | N.D. | + |
| **338** | + | N/A |
| **339** | N.D. | + |
| **340** | N/A | N/A |
| **341** | N/A | N/A |

| Compuesto | Actividad de elastasa Z-AAT ($IC_{50}$) | Func. NL20 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|
| **342** | ++ | N/A |

**Ejemplo 3: Formas sólidas del Compuesto 33**

Se usó un espectrómetro de diámetro ancho Bruker-Biospin de 400 MHz equipado con una sonda Bruker-Biospin de 4 mm HFX. Las muestras se empacaron rotores de 4 mm $ZrO_2$ y se rotaron en condiciones de rotación de ángulo mágico (MAS) con una velocidad de rotación típicamente fijada a 12,5 kHz. Se midió el tiempo de relajación de protones mediante el uso de un experimento de relajación de recuperación de la saturación de $^{1}H$ MAS $T_1$ para configurar el retraso de reciclaje adecuado del experimento de polarización cruzada (CP) de $^{13}C$ MAS. Se midió el tiempo de relajación del flúor $^{19}F$ MAS $T_1$ mediante el uso de un experimento de relajación de recuperación de la saturación para configurar el retraso de reciclaje adecuado del experimento $^{19}F$ MAS. El tiempo de contacto de CP del experimento de carbono CPMAS se estableció en 2 ms. Se empleó un pulso de protón de CP con aumento lineal (de 50 % a 100 %). Se optimizó la coincidencia de Hartmann-Hahn en una muestra de referencia externa (glicina). Se registraron los espectros de carbono y flúor con desacoplamiento de protones mediante el uso de una secuencia de desacoplamiento TPPM15 con una intensidad de campo de aproximadamente 100 kHz.

**1. Forma A del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

4-(5-(4-fluorofenil)-1-pivaloil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo (25,1 g, 45,337 mmol) se disolvió en THF (326,3 mL, 13 vol). Se agregó hidróxido de sodio [2N] (5,44 g, 68,0 mL, 136,01 mmol, 3 equiv) y la mezcla se calentó hasta 55 -60 °C. Luego de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se agregó agua (75,3 mL, 3 vol) y ácido acético (10,89 g, 10,38 mL, 181,35 mmol, 4 equiv.). Se agregó 2-MeTHF (251 mL, 10 vols) y se realizó un tratamiento acuoso. La capa orgánica se lavó con agua (75,3 mL, 3 vol) seguido por una solución de cloruro de sodio al 6,5 % en peso mediante la disolución de NaCl (8,2g, 0,14mmol, 3,1equiv) en agua (0,120 L, 4,7 vol). La capa orgánica y el intercambio de solvente se destilaron en etanol. Se agregó una mezcla de EtOH (0,150 L, 6 vol) y agua (25,1 mL, 1 vol) y continuó la destilación, y esta etapa se repitió una vez. Se agregó EtOH (0,150 L, 6 vol) y agua (25,1 mL, 1 vol) al reactor y la mezcla se agitó a 40 °C. La mezcla se enfrió hasta 20 – 25 °C y el producto se aisló mediante filtración. El Compuesto 33 se secó al vacío a 66 °C con purga de nitrógeno. El Compuesto 33 se aisló con un rendimiento de 90 % con un área > 99,8 %.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubos sellada y un detector PIXcel 1D Medipix-2 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X se operó con un voltaje 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 relleno y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de alrededor de 3° a alrededor de 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49,725s por paso. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 1A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 23.

**Tabla 23: Picos de XRPD para la Forma A del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad |
|---|---|---|
| 1 | 19,2 | 100,0 |
| 2 | 16,0 | 26,8 |
| 3 | 19,5 | 25,1 |
| 4 | 14,2 | 24,3 |
| 5 | 16,2 | 20,9 |
| 6 | 15,5 | 20,8 |
| 7 | 21,8 | 20,2 |
| 8 | 11,0 | 20,0 |
| 9 | 21,3 | 17,1 |
| 10 | 20,9 | 14,7 |
| 11 | 17,5 | 13,4 |
| 12 | 25,5 | 10,4 |

**C. NMR en estado sólido**

**(1) Análisis de $^{13}$C CPMAS**

Los datos de $^{13}$C NMR en estado sólido para la Forma A del Compuesto 33 se proporcionan en la **FIGURA 1B** y se resumen en la Tabla 24 a continuación.

**Tabla 24: NMR en estado sólido de la Forma A del Compuesto 33**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | 173,5 | 38,2 |
| 2 | 164,7 | 8,8 |
| 3 | 162,1 | 12,9 |
| 4 | 142,9 | 29,0 |
| 5 | 142,3 | 38,2 |
| 6 | 137,6 | 25,4 |
| 7 | 136,5 | 21,6 |
| 8 | 132,8 | 37,1 |
| 9 | 131,8 | 81,1 |
| 10 | 130,8 | 100,0 |
| 11 | 127,9 | 35,4 |
| 12 | 122,1 | 30,1 |
| 13 | 118,6 | 30,6 |

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 14 | 116,8 | 23,4 |
| 15 | 112,8 | 28,1 |
| 16 | 98,2 | 26,9 |
| 17 | 95,0 | 35,4 |
| 18 | 67,4 | 53,6 |
| 19 | 66,7 | 48,7 |
| 20 | 35,9 | 65,3 |
| 21 | 30,8 | 39,5 |

**(2) Análisis de $^{19}$F MAS**

Los datos de $^{19}$F NMR en estado sólido para la Forma A del Compuesto 33 se proporcionan en la **FIGURA 1C** y se resumen en la Tabla 25 a continuación.

**Tabla 25: NMR en estado sólido de la Forma A del Compuesto 33**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | -109,3 | 12,5 |

**D. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma A del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments TGA Q5000. El termograma mostró una pérdida de peso de 0,1 % desde temperatura ambiente hasta 150 °C. El termograma de TGA para la Forma A del Compuesto 33 se proporciona en la **FIGURA 1D**.

**E. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma A del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments Q2000 DSC. El termograma de DSC se proporciona en la **FIGURA 1E** y muestra un pico endotérmico a 346 °C.

**F. Espectroscopía de IR**

Se recopiló el espectro de IR de la Forma A del Compuesto 33 mediante el uso de un espectrómetro Thermo Scientific Nicolet iS50 equipado con un accesorio de muestreo ATR de diamante. El espectro de IR de la Forma A del Compuesto 33 se muestra en la **FIGURA 1F** y la interpretación de los datos de IR se resumen en la Tabla 26 a continuación.

**Tabla 26: Interpretación del espectro de IR para la Forma A del Compuesto 33**

| Frecuencia ($cm^{-1}$) | Resto | Vibración |
|---|---|---|
| 3295 | O-H | Extensión |
| 3044 | C-H aromático | Extensión |
| 2956, 2838 | C-H alifático | Extensión |
| 1683 | C=O ácido | Extensión |
| 1610, 1510 | Anillo aromático C-C/C=C | Extensión |
| 1223 | C-F aromático | Extensión |
| 935 | Anillo heteroaromático | Deformación del anillo |

**2. Forma B del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético:**

15 mg de la Forma A del Compuesto 33 se suspendieron en 0,3 mL de DCM en un vial de vidrio y se agitó con una barra de agitación magnética a temperatura ambiente durante 3 días. Los sólidos secados al aire se aislaron como la Forma B del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo:**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubos sellada y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X se operó con un voltaje 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 una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de alrededor de 3° a alrededor de 40° 2θ 7 con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49s por paso. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 2A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 27.

**Tabla 27: Picos de XRPD para la Forma B del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad |
|---|---|---|
| 1 | 18,1 | 100,0 |
| 2 | 18,4 | 80,1 |
| 3 | 20,2 | 73,8 |
| 4 | 19,8 | 60,3 |
| 5 | 11,0 | 55,9 |
| 6 | 20,6 | 40,3 |
| 7 | 22,3 | 33,9 |
| 8 | 14,3 | 28,4 |
| 9 | 17,1 | 26,1 |
| 10 | 9,2 | 24,3 |
| 11 | 24,7 | 22,9 |
| 12 | 16,2 | 22,7 |
| 13 | 9,9 | 20,8 |
| 14 | 4,5 | 20,6 |
| 15 | 28,9 | 15,5 |
| 16 | 12,7 | 14,5 |
| 17 | 15,1 | 12,8 |
| 18 | 16,8 | 11,8 |
| 19 | 21,4 | 11,6 |
| 20 | 27,4 | 10,6 |
| 21 | 23,6 | 10,4 |
| 22 | 26,6 | 10,3 |

**C. NMR en estado sólido**

**(1) Análisis de $^{13}$C CPMAS**

Los datos de $^{13}$C NMR en estado sólido para la Forma B del Compuesto 33 se proporcionan en la **FIGURA 2B** y se resumen en la Tabla 28 a continuación.

**Tabla 28: NMR en estado sólido de la Forma B del Compuesto 33**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | 170,1 | 21,76 |
| 2 | 167,9 | 19,7 |
| 3 | 163,0 | 16,48 |
| 4 | 160,7 | 20,7 |
| 5 | 146,3 | 11,3 |
| 6 | 143,9 | 20,6 |
| 7 | 139,3 | 49,5 |
| 8 | 138,3 | 40,3 |
| 9 | 133,1 | 100,0 |
| 10 | 131,2 | 98,5 |
| 11 | 130,1 | 87,1 |
| 12 | 128,9 | 86,0 |
| 13 | 121,8 | 25,6 |
| 14 | 120,4 | 27,7 |
| 15 | 118,8 | 28,8 |
| 16 | 115,9 | 47,4 |
| 17 | 112,0 | 10,4 |
| 18 | 100,9 | 21,1 |
| 19 | 99,1 | 27,5 |
| 20 | 97,4 | 33,2 |
| 21 | 68,8 | 24,2 |
| 22 | 67,0 | 53,4 |
| 23 | 35,9 | 32,5 |
| 24 | 34,1 | 42,3 |
| 25 | 31,9 | 52,0 |

**(2) Análisis de $^{19}$F MAS**

Los datos de $^{19}$F NMR en estado sólido para la Forma B del Compuesto 33 se proporcionan

en la **FIGURA 2C** y se resumen en la Tabla 29 a continuación.

**Tabla 29: NMR en estado sólido de la Forma B del Compuesto 33**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | -110,2 | 9,9 |
| 2 | -111,6 | 12,5 |
| 3 | -115,6 | 2,76 |

**D. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma B del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 375 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró una pérdida de peso mínima desde temperatura ambiente hasta 250 °C. El termograma de TGA para la Forma B del Compuesto 33 se proporciona en la **FIGURA 2D**.

**E. Análisis de calorimetría diferencial de barrido:**

La DSC de la Forma B del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Q2000 DSC de TA Instrument. Una muestra con un peso entre 1 y 10 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta una temperatura de 380 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró un pico endotérmico a alrededor de 342 °C. El termograma de DSC se proporciona en la **FIGURA**. **2E** y muestra un pico endotérmico a 346 °C.

**3. Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

50 mg de la Forma A del Compuesto 33 se suspendieron en 1 ml de mezcla de solventes de DCM, EtOH y THF (54:36:10 en volumen), y el vial se agitó con una barra de agitación magnética a temperatura ambiente durante un día. El sólido se aisló como la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo:**

Los patrones de XRPD se adquieren a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de 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 paso de 0,25 segundos. La muestra se rotó a 15 rpm. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 3A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 30.

**Tabla 30: Picos de XRPD para la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 20,9 | 100,0 |
| 2 | 18,3 | 87,8 |
| 3 | 14,4 | 59,5 |
| 4 | 17,2 | 59,4 |
| 5 | 20,3 | 43,2 |
| 6 | 22,8 | 28,3 |
| 7 | 22,6 | 24,1 |
| 8 | 27,7 | 23,9 |
| 9 | 8,8 | 23,3 |
| 10 | 7,1 | 23,3 |
| 11 | 28,3 | 21,6 |
| 12 | 9,0 | 18,8 |
| 13 | 26,6 | 17,4 |
| 14 | 10,1 | 14,7 |
| 15 | 13,9 | 14,3 |
| 16 | 23,4 | 12,9 |
| 17 | 27,1 | 12,3 |
| 18 | 13,3 | 11,7 |
| 19 | 21,7 | 10,7 |
| 20 | 24,0 | 10,0 |

**C. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments TGA Q5000. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró una pérdida de peso de ~7 % desde temperatura ambiente hasta 175 °C. El termograma de TGA para la Forma A del solvato de

DCM del Compuesto 33 se proporciona en la **FIGURA 3B**.

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma A del solvato de DCM del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments Q2000 DSC. Una muestra con un peso entre 1 y 10 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 2° C/min (modulación de ± 0,32 °C cada 60 s) hasta una temperatura de 350 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC se proporciona en la **FIGURA 3C** y muestra un pico endotérmico a alrededor de 341 °C.

**4. Forma A del hidrato del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 10 mg de la Forma A del Compuesto 33 en un vial de vidrio de 2 ml y se agregaron 200-300 µl de agua junto con una pequeña barra de agitación magnética. La muestra se agitó a temperatura ambiente durante dos semanas. Luego, el sólido se aisló como la Forma A del hidrato del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubos sellada y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X se operó con un voltaje 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 una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de alrededor de 3° a alrededor de 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49s por paso. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 4A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 31.

**Tabla 31: Picos de XRPD para la Forma A del hidrato del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 19,5 | 100,0 |
| 2 | 10,4 | 79,9 |
| 3 | 16,6 | 32,7 |
| 4 | 13,6 | 25,6 |
| 5 | 18,4 | 24,4 |
| 6 | 21,6 | 20,8 |
| 7 | 17,5 | 18,9 |
| 8 | 21,1 | 17,6 |
| 9 | 18,9 | 17,6 |
| 10 | 21,8 | 12,3 |
| 11 | 20,8 | 11,5 |
| 12 | 24,8 | 10,5 |
| 13 | 21,4 | 10,1 |

**C. Elucidación de cristales individuales**

Se cultivaron cristales individuales con la estructura de hidrato a partir de etanol/agua. Se obtuvieron los datos de difracción de rayos X a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu $K_\alpha$ (λ=1,54178 Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y se perfeccionó mediante el uso de los programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla 32 a continuación.

**Tabla 32: Elucidación de cristales individuales de la Forma A del hidrato del Compuesto 33**

| | |
|---|---|
| Sistema de cristal | Triclínico |
| Grupo espacial | P-1 |
| a (Å) | 9,9750(16) |
| b (Å) | 10,4232(8) |
| c (Å) | 11,3003(5) |
| α (°) | 74,060(6) |
| β (°) | 78,914(7) |
| γ (°) | 84,141(11) |
| V ($Å^3$) | 1107,1(2) |
| Z/Z' | 2/1 |
| Temperatura | 100 K |

**D. NMR en estado sólido**

**(1) Análisis de $^{13}$C CPMAS**

Los datos de $^{13}$C NMR en estado sólido para la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se proporcionan en la **FIGURA 4B** y se resumen en la Tabla 33 a continuación.

**Tabla 33: NMR en estado sólido de la Forma A del hidrato del Compuesto 33**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | 172,3 | 42,8 |
| 2 | 163,8 | 11,7 |
| 3 | 161,3 | 17,8 |
| 4 | 144,4 | 31,8 |
| 5 | 141,6 | 41,7 |
| 6 | 139,0 | 35,4 |
| 7 | 136,8 | 28,6 |
| 8 | 134,8 | 67,3 |
| 9 | 132,4 | 84,0 |
| 10 | 129,6 | 100,0 |
| 11 | 128,9 | 87,3 |
| 12 | 123,1 | 39,9 |
| 13 | 117,2 | 40,0 |
| 14 | 116,5 | 33,5 |
| 15 | 112,1 | 33,7 |
| 16 | 97,7 | 64,8 |
| 17 | 67,9 | 64,7 |
| 18 | 36,1 | 48,8 |
| 19 | 32,8 | 34,3 |
| 20 | 29,4 | 16,9 |
| 21 | 28,4 | 25,8 |

**(2) Análisis de $^{19}$F MAS**

Los datos de $^{19}$F NMR en estado sólido para la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se proporcionan en la **FIGURA 4C** y se resumen en la Tabla 34 a continuación.

**Tabla 34: NMR en estado sólido de la Forma A del hidrato del Compuesto 33**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | -103,1 | 12,5 |

**E. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments TGA Q5000. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró una pérdida de peso de ~10 % desde temperatura ambiente hasta 60 °C. El termograma de TGA para la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se proporciona en la **FIGURA 4D**.

**F. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma A del hidrato del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments Q2000 DSC. Una muestra con un peso entre 1 y 10 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta una temperatura de 360 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC proporcionado en la **FIGURA 4E** muestra dos picos endotérmicos a alrededor de 89 y 342 °C.

**5. Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33**

Un grupo isoestructural del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 con diferentes relaciones de API/solvente/agua, uno de los cuales tiene un patrón de PXRD similar al del solvato de MeOH/$H_2O$.

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 10 mg de la Forma A del Compuesto 33 en un vial de vidrio de 2 ml y se agregaron 200-300 µl de MeOH junto con una pequeña barra de agitación magnética. La muestra se agitó a temperatura ambiente durante dos semanas. Luego, el sólido se aisló como la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean

equipado con una fuente de tubos sellada y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X se operó con un voltaje 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 una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de alrededor de 3° a alrededor de 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49s por paso. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 5A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 35.

**Tabla 35: Picos de XRPD para la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 19,4 | 100,0 |
| 2 | 10,4 | 55,6 |
| 3 | 18,2 | 28,7 |
| 4 | 16,6 | 25,0 |
| 5 | 13,5 | 20,2 |
| 6 | 21,0 | 19,1 |
| 7 | 21,6 | 18,1 |
| 8 | 18,8 | 17,9 |
| 9 | 17,4 | 13,0 |
| 10 | 21,3 | 10,0 |
| 11 | 21,7 | 10,7 |
| 12 | 24,0 | 10,0 |

**C. Elucidación de cristales individuales**

Se cultivaron cristales individuales con la estructura de MeOH/$H_2O$ a partir de metanol. Se obtuvieron los datos de difracción de rayos X a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu $K_\alpha$ (λ=1,54178 Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y se perfeccionó mediante el uso de los programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla 36 a continuación.

**Tabla 36: Elucidación de cristales individuales para la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33**

| | |
|---|---|
| Sistema de cristal | Triclínico |
| Grupo espacial | *P*-1 |
| a (Å) | 10,0229(3) |
| b (Å) | 10,4254(3) |

| | |
|---|---|
| c (Å) | 11,2467(4) |
| α (°) | 74,4963(9) |
| β (°) | 79,6241(9) |
| γ (°) | 84,9826(9) |
| V ($Å^3$) | 1112,96(6) |
| Z/Z′ | 2/1 |
| Temperatura | 100 K |

**D. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments TGA Q5000. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de TGA tal como se proporciona en la **FIGURA 5B** muestra una pérdida de peso de 3,3 % desde temperatura ambiente hasta 150 °C.

**E. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma A del solvato de MeOH/$H_2O$/hidrato del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments Q2000 DSC. Una muestra con un peso entre 1 y 10 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta una temperatura de 357 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC tal como se proporciona en la **FIGURA 5C** muestra dos picos endotérmicos a alrededor de 111 y 348 °C.

**6. Forma C del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 210,9 mg de la Forma A del Compuesto 33 y se disolvieron en 42 mL de MeOH, después de calentar la muestra hasta 45 °C durante 10 min seguido por 50 °C durante 5 minutos. Se usó como la solución madre después de enfriarse hasta temperatura ambiente. El Compuesto 33 se agitó en MeOH/agua a 2/1 (vol.), se preparó mediante la mezcla de 6 mL solución madre y 3 mL de agua, a 45 °C durante 3 días. Luego, el sólido se aisló como la Forma C del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubos sellada y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X se operó con un voltaje 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 una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de alrededor de 3° a alrededor de 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49s por paso. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 6A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 37.

**Tabla 37: Picos de XRPD para la Forma C del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 19,0 | 100,0 |
| 2 | 21,0 | 42,4 |
| 3 | 9,4 | 20,2 |
| 4 | 18,2 | 15,4 |
| 5 | 15,4 | 15,3 |
| 6 | 21,5 | 14,8 |
| 7 | 20,2 | 14,5 |
| 8 | 19,6 | 10,5 |

**7. Forma D del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron aproximadamente 15 mg de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 en un vial de 4 mL, que se colocó en un vial de 20 mL con 2 mL de MeOH. Se selló el vial de 20 mL con una tapa y se mantuvo a temperatura ambiente durante diez días para permitir que el vapor de solvente interactúe con la muestra sólida. Luego, el sólido se extrajo como la Forma D del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert$^3$ en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 38. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 7A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 39.

**Tabla 38: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma D del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598,<br>Kα2 (Å): 1,544426,<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 39: Picos de XRPD para la Forma D del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 10,4 | 100,0 |
| 2 | 20,5 | 75,3 |
| 3 | 14,4 | 54,1 |
| 4 | 20,1 | 51,1 |
| 5 | 7,8 | 39,9 |
| 6 | 8,2 | 34,5 |
| 7 | 8,6 | 26,3 |
| 8 | 15,3 | 25,1 |
| 9 | 24,0 | 18,5 |

| | | |
|---|---|---|
| 10 | 18,9 | 17,6 |
| 11 | 24,3 | 17,1 |
| 12 | 18,6 | 15,6 |
| 13 | 13,7 | 15,5 |
| 14 | 21,9 | 12,9 |

**C. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma D del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 290 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de TGA tal como se proporciona en la **FIGURA 7B** muestra una pérdida de peso de alrededor de 5 % desde temperatura ambiente hasta alrededor de 220 °C.

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma D del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Q2000 DSC de TA Instrument. Una muestra con un peso entre 1 y 10 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC en la **FIGURA 7C** muestra múltiples picos exotérmicos y endotérmicos a alrededor de 162, 240 y 250 °C.

**8. Forma E del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 210,9 mg de la Forma A del Compuesto 33 y se disolvieron en 42 mL de MeOH, después de calentar la muestra hasta 45 °C durante 10 min seguido por 50 °C durante 5 minutos. Se usó como la solución madre después de enfriarse hasta temperatura ambiente. Se movieron 6 mL de la solución madre a una habitación fría y se agitó durante 3 días. Luego, el sólido se aisló como la Forma E del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubos sellada y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X se operó con un voltaje 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 una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de alrededor de 3° a alrededor de 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49s por paso. . El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 8A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 40.

**Tabla 40: Picos de XRPD para la Forma E del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 20,7 | 100,0 |
| 2 | 12,6 | 65,2 |
| 3 | 17,9 | 46,6 |
| 4 | 11,2 | 45,0 |
| 5 | 7,9 | 42,7 |
| 6 | 16,2 | 31,2 |
| 7 | 22,8 | 24,9 |
| 8 | 21,1 | 24,4 |
| 9 | 12,8 | 21,2 |
| 10 | 19,9 | 19,1 |
| 11 | 13,7 | 19,0 |
| 12 | 27,0 | 16,3 |
| 13 | 22,5 | 15,1 |
| 14 | 15,3 | 14,5 |
| 15 | 28,9 | 13,1 |
| 16 | 25,0 | 12,9 |
| 17 | 24,1 | 11,1 |

**9. Forma F del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se agregó 0,2 g de la Forma A del solvato de THF del Compuesto A y 2 ml de EtOH en un vial con una barra de agitación magnética, y se formó una suspensión a 20 °C durante la noche. Luego, el sólido se aisló como la Forma F del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubos sellada y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X se operó con un voltaje 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 una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de alrededor de 3° a alrededor de 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49s por paso. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 9A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 41.

**Tabla 41: Picos de XRPD para la Forma F del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 19,2 | 100,0 |
| 2 | 18,4 | 84,7 |
| 3 | 15,1 | 40,6 |
| 4 | 18,3 | 37,6 |
| 5 | 22,8 | 37,5 |
| 6 | 11,6 | 35,6 |
| 7 | 17,8 | 33,5 |
| 8 | 21,4 | 28,1 |
| 9 | 24,9 | 23,7 |
| 10 | 23,0 | 21,9 |
| 11 | 14,2 | 21,2 |
| 12 | 19,0 | 20,5 |
| 13 | 14,9 | 19,4 |
| 14 | 20,4 | 17,0 |
| 15 | 12,2 | 16,9 |
| 16 | 23,3 | 14,3 |
| 17 | 8,6 | 13,4 |
| 18 | 21,6 | 12,6 |
| 19 | 13,0 | 12,5 |
| 20 | 25,8 | 12,2 |
| 21 | 17,4 | 12,1 |

| | | |
|---|---|---|
| 22 | 17,3 | 11,9 |
| 23 | 11,4 | 11,8 |
| 24 | 26,4 | 11,0 |
| 25 | 7,7 | 11,0 |
| 26 | 24,0 | 10,9 |
| 27 | 24,2 | 10,8 |
| 28 | 22,6 | 10,6 |

**C. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma F del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Discovery TGA de TA Instrument. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg se escaneó de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de TSC de la **FIGURA 9B** muestra una pérdida de peso de 7,4 % desde temperatura ambiente hasta 200°C.

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma F del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Discovery DSC de TA Instrument. Una muestra con un peso entre 1-5 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC proporcionado en la **FIGURA 9C** muestra un pico endotérmico a alrededor de 147 °C y un pico exotérmico a alrededor de 174 °C.

**10. Forma G del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se suspendieron alrededor de 20 mg de la Forma A del Compuesto 33 en 0,2 mL de EtOH en un vial de vidrio de 2 mL, y la suspensión se agitó de forma magnética durante un día a 5 °C. Luego, los sólidos se aislaron como la Forma G del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert$^3$ en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 42. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 10A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 43.

**Tabla 42: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma G del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598,<br>Kα2 (Å): 1,544426,<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 43: Picos de XRPD para la Forma G del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 20,2 | 100,0 |
| 2 | 19,8 | 67,7 |
| 3 | 20,8 | 52,4 |
| 4 | 9,3 | 40,1 |
| 5 | 10,8 | 35,8 |
| 6 | 24,2 | 35,6 |
| 7 | 21,6 | 32,6 |
| 8 | 18,4 | 27,0 |
| 9 | 11,5 | 20,5 |
| 10 | 23,4 | 16,3 |
| 11 | 22,6 | 15,3 |
| 12 | 19,1 | 14,9 |
| 13 | 17,5 | 14,8 |

| | | |
|---|---|---|
| 14 | 12,6 | 11,4 |
| 15 | 25,5 | 10,9 |

**C. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma G del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 290 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de TSC proporcionado en la **FIGURA 10B** muestra una pérdida de peso de 3 % desde temperatura ambiente hasta 75 °C y otra pérdida de peso de 3 % desde 75 hasta 180 °C.

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma G del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Q2000 DSC de TA Instrument. Una muestra con un peso entre 1-10 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta una temperatura de 250 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC proporcionado en la **FIGURA 10C** muestra picos endotérmicos a alrededor de 86 y 205 °C.

**11. Forma H del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se disolvieron aproximadamente 15 mg de la Forma A del Compuesto 33 en 0,1~0,2 mL de EtOH para obtener una solución transparente en un vial de 3 mL. Luego, esta solución se colocó en un vial de 20 mL con 3 mL de agua. Se selló el vial de 20 mL con una tapa y se mantuvo a temperatura ambiente y se dejó un tiempo suficiente para permitir que el vapor de agua interactúe con la solución. Luego, los precipitados se aislaron como la Forma H del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert$^3$ en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 44. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 11A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 45.

**Tabla 44: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma H del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598,<br>Kα2 (Å): 1,544426,<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 45: Picos de XRPD para la Forma H del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 5,0 | 100,0 |
| 2 | 19,5 | 86,2 |
| 3 | 18,3 | 36,8 |
| 4 | 18,9 | 20,6 |
| 5 | 20,7 | 13,2 |
| 6 | 15,0 | 10,8 |
| 7 | 17,6 | 10,7 |
| 8 | 8,8 | 10,3 |

**C. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma H del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 290 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con

purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de TGA proporcionado en la **FIGURA 11B** muestra una pérdida de peso de 1,6 % desde temperatura ambiente hasta 150°C.

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma H del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Q2000 DSC de TA Instrument. Una muestra con un peso entre 1-10 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC proporcionado en la **FIGURA 11C** muestra un pico endotérmico a alrededor de 135 °C.

**12. Forma I del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

La forma sólida se observó después de la cristalización por destilación del Compuesto 33 bruto de 2 Me-THF/THF en EtOH/agua. Específicamente, se tomaron muestras del Compuesto 33 reaccionado con EtOH (véase la **FIGURA 12A** para el difractograma de XRPD y la Tabla 46 para los datos de difracción de XRPD) inicialmente después de agregar 50 ml de EtOH, que se lavó previamente con agua seguido por 2 ciclos de adición de 50 ml de EtOH y destilación. Después de la adición del Compuesto 33 con 100 ml de EtOH/agua (3:1) y agitación a temperatura ambiente durante la noche, el producto bruto (véase la **FIGURA 12B** para el difractograma de XRPD y la Tabla 47 para los datos de difracción de XRPD) sometido a muestreo era una torta húmeda. La Forma I del Compuesto 33 fue el sólido después de secado en horno de vacío con purga de nitrógeno a 66 °C durante la noche (véase la **FIGURA 12C** para el difractograma de XRPD y la Tabla 48 para los datos de difracción de XRPD).

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubos sellada y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X se operó con un voltaje 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 una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de alrededor de 3° a alrededor de 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49s por paso.

**Tabla 46: Picos de XRPD para el Compuesto 33 reaccionado con EtOH (Toma de**

**muestras inicial)**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 19,6 | 100,0 |
| 2 | 20,2 | 67,9 |
| 3 | 19,2 | 63,9 |
| 4 | 10,6 | 49,1 |
| 5 | 17,1 | 47,7 |
| 6 | 9,7 | 29,7 |
| 7 | 12,8 | 22,9 |
| 8 | 20,8 | 20,8 |
| 9 | 11,1 | 20,0 |
| 10 | 18,5 | 19,4 |
| 11 | 23,3 | 13,7 |
| 12 | 13,8 | 10,5 |

**Tabla 47: Picos de XRPD para el Compuesto 33 reaccionado con EtOH durante la noche**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 4,9 | 100,0 |
| 2 | 19,1 | 75,0 |
| 3 | 19,0 | 62,2 |
| 4 | 18,5 | 55,9 |
| 5 | 20,1 | 45,3 |
| 6 | 18,7 | 42,9 |
| 7 | 20,4 | 42,4 |
| 8 | 19,4 | 34,2 |
| 9 | 9,7 | 31,4 |
| 10 | 17,0 | 28,2 |
| 11 | 12,0 | 21,2 |
| 12 | 21,0 | 18,4 |
| 13 | 22,7 | 18,4 |
| 14 | 15,6 | 14,0 |

| | | |
|---|---|---|
| 15 | 21,9 | 13,6 |
| 16 | 13,9 | 12,1 |
| 17 | 10,5 | 11,6 |
| 18 | 21,5 | 11,1 |
| 19 | 14,2 | 10,9 |
| 20 | 9,3 | 10,8 |
| 21 | 14,8 | 10,7 |

**Tabla 48: Picos de XRPD para la Forma I del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 19,0 | 100,0 |
| 2 | 9,3 | 19,2 |
| 3 | 21,0 | 15,9 |
| 4 | 18,3 | 13,8 |
| 5 | 20,2 | 13,6 |
| 6 | 15,4 | 13,3 |
| 7 | 18,6 | 10,8 |

**C. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma I del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments TGA Q5000. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de TGA proporcionado en la **FIGURA 12D** mostró una pérdida de peso de 9,4 % desde temperatura ambiente hasta 230 °C y otra pérdida de peso de 6,0 % desde 230 hasta 350 °C.

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido:**

La DSC de la Forma I del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments Q2000 DSC. Una muestra con un peso entre 1-10 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 2° C/min (modulación de ± 0,32 °C cada 60 s) hasta una temperatura de 350 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se

analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC en la **FIGURA 12E** muestra dos picos endotérmicos a alrededor de 200 y 283 °C.

**13. Forma A del solvato de THF del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético:**

La Forma A del Compuesto 33 (10,4 g, 22,833 mmol, 1 equiv.) se disolvió en THF/$H_2O$ 9:1 (100,4 mL, 10 Vols) y le mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C. Se agregó agua (18,72 mL, 1,8 Vols) y continuó el calentamiento a 60 °C durante más de 15 minutos. La reacción se enfrió hasta 53 °C. La reacción se enfrió adicionalmente hasta 20 °C y se agregó agua (74,88 mL, 7,2 Vols) a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó luego durante otra hora. El producto se aisló mediante filtración y se secó en un horno de vacío a 64 °C con purga de nitrógeno. La Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se aisló con un rendimiento de 95 %. Los ejemplos de combinaciones de solventes alternativas para elaborar la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 incluyen THF/agua 9:1 vol/vol con 20 vol de IPA, THF/agua 9:10,5 vol/vol con 1 vol de MeOH, y THF/agua 10:9,5 vol/vol con 0,1 vol de IPA.

De manera alternativa, pueden pesarse 10 mg de la Forma A del Compuesto 33 en un vial de vidrio de 2 ml y agregarse 200-300 µl de THF junto con una pequeña barra de agitación magnética. La muestra se agita a temperatura ambiente durante dos semanas. Luego, el sólido puede aislarse como la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubos sellada y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X se operó con un voltaje 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 una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de alrededor de 3° a alrededor de 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49s por paso. . El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 13A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 49.

**Tabla 49: Picos de XRPD para la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 19,4 | 100,0 |
| 2 | 19,1 | 58,0 |
| 3 | 21,5 | 37,4 |
| 4 | 8,5 | 23,7 |
| 5 | 11,3 | 18,4 |
| 6 | 20,5 | 17,2 |
| 7 | 21,2 | 15,1 |
| 8 | 17,1 | 14,9 |
| 9 | 9,5 | 14,7 |
| 10 | 21,1 | 13,8 |
| 11 | 23,1 | 12,6 |
| 12 | 22,9 | 12,3 |
| 13 | 8,2 | 10,9 |
| 14 | 17,8 | 10,4 |

**C. Elucidación de cristales individuales**

Se cultivaron cristales individuales con la estructura de solvato de THF a partir de etanol/agua. Se obtuvieron los datos de difracción de rayos X a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu $K_\alpha$ (λ=1,54178 Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y se perfeccionó mediante el uso de los programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla 50 a continuación.

**Tabla 50: Elucidación de cristales individuales de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33**

| | |
|---|---|
| Sistema de cristal | Ortorrómbico |
| Grupo espacial | *Pca*$2_1$ |
| a (Å) | 25,1154(5) |
| b (Å) | 11,9769(2) |
| c (Å) | 17,7368(4) |
| α (°) | 90 |
| β (°) | 90 |
| γ (°) | 90 |
| V (Å$^3$) | 5335,31 |
| *Z*/*Z*′ | 4/2 |
| Temperatura | 100 K |

**D. NMR en estado sólido**

**(1) Análisis de $^{13}$C CPMAS**

Los datos de $^{13}$C NMR en estado sólido para la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se proporcionan en la **FIGURA 13B** y se resumen en la Tabla 51 a continuación.

**Tabla 51: NMR en estado sólido de la Forma A del solvato del Compuesto 33**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | 167,2 | 25,2 |
| 2 | 165,8 | 20,5 |
| 3 | 163,1 | 12,6 |
| 4 | 160,7 | 22,7 |
| 5 | 144,5 | 29,2 |
| 6 | 140,0 | 20,7 |
| 7 | 138,5 | 20,8 |
| 8 | 137,2 | 48,6 |
| 9 | 133,9 | 100,0 |
| 10 | 131,7 | 50,5 |
| 11 | 129,4 | 82,4 |
| 12 | 121,2 | 46,9 |
| 13 | 117,9 | 19,6 |
| 14 | 115,6 | 22,0 |
| 15 | 114,3 | 36,9 |

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 16 | 113,3 | 24,4 |
| 17 | 99,3 | 29,4 |
| 18 | 98,5 | 29,3 |
| 19 | 96,5 | 22,6 |
| 20 | 96,1 | 23,0 |
| 21 | 69,0 | 95,8 |
| 22 | 68,0 | 96,8 |
| 23 | 35,7 | 47,2 |
| 24 | 31,1 | 13,8 |
| 25 | 29,8 | 15,9 |
| 26 | 25,7 | 82,3 |
| 27 | 25,3 | 87,5 |

**(2) Análisis de $^{19}$F MAS**

Los datos de $^{19}$F NMR en estado sólido para la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se proporcionan en la **FIGURA 13C** y se resumen en la Tabla 52, a continuación.

**Tabla 52: NMR en estado sólido de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | -110,5 | 12,5 |
| 2 | -113,0 | 6,8 |

**E. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments TGA Q5000. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de TGA tal como se proporciona en la **FIGURA 13D** muestra una pérdida de peso de 13,4 % desde temperatura ambiente hasta 170 °C.

**F. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments Q2000 DSC. Una muestra con un peso entre 1 y 10 mg se pesó en una bandeja

de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta una temperatura de 360 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC tal como se proporciona en la **FIGURA 13E** muestra dos picos endotérmicos a alrededor de 161 y 347 °C.

**14. Forma J del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron ~16,2 mg de la Forma A del Compuesto 33 en un vial de vidrio de 3 mL. Luego, se agregó 0,5 mL de solvente, THF:EtOH:agua 6:1:1 (v/v/v), para obtener una solución saturada a temperatura ambiente. Esta muestra se suspendió durante 1 hora y luego se filtró mediante el uso de una membrana de nylon con un tamaño de poro de 0,22 µm en un nuevo vial. Luego, se agregó ~2 mg de una mezcla de polímeros preparada previamente (polivinil pirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), cloruro de polivinilo (PVC), hipromelosa (HPMC), metilcelulosa (MC) (relación de masa de 1:1:1:1:1)) en el filtrado y se agitó a temperatura ambiente para inducir la precipitación durante un día. No se produjo precipitación, por lo que la solución transparente se transfirió luego a evaporación lenta (vial cubierto con parafilm que tenía un orificio a través de él) para inducir la precipitación. El sólido precipitado se aisló como la Forma J del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert$^3$ en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 53. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 14A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 54.

**Tabla 53: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma J del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598,<br>Kα2 (Å): 1,544426,<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |

| | |
|---|---|
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 54: Picos de XRPD para la Forma J del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 6,6 | 100,0 |
| 2 | 15,0 | 77,0 |
| 3 | 19,4 | 74,8 |
| 4 | 10,3 | 55,8 |
| 5 | 16,0 | 44,3 |
| 6 | 19,9 | 41,2 |
| 7 | 16,8 | 39,2 |
| 8 | 20,6 | 35,3 |
| 9 | 20,8 | 27,4 |
| 10 | 15,6 | 20,6 |
| 11 | 21,4 | 19,7 |
| 12 | 22,5 | 16,1 |
| 13 | 7,5 | 15,6 |
| 14 | 20,1 | 14,0 |
| 15 | 21,7 | 12,0 |
| 16 | 17,9 | 11,0 |

**C. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma J del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 290 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de TGA tal como se proporciona en la **FIGURA 14B** muestra una pérdida de peso de 20,3 % desde temperatura ambiente hasta 180 °C.

**15. Forma K del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se disolvieron aproximadamente 15 mg de la Forma A del Compuesto 33 en 0,1~0,2 mL de THF para obtener una solución transparente en un vial de 3 mL. Luego, esta solución se colocó en un vial de 20 mL con 3 mL de agua. Se selló el vial de 20 mL con una tapa y se mantuvo a temperatura ambiente y se dejó un tiempo suficiente para permitir que el vapor de agua interactúe con la solución. El precipitado se aisló como la Forma K del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert$^3$ en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 55. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 15A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 56.

**Tabla 55: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma K del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598,<br>Kα2 (Å): 1,544426,<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 56: Picos de XRPD para la Forma K del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 9,7 | 100,0 |
| 2 | 20,5 | 68,2 |

| | | |
|---|---|---|
| 3 | 19,7 | 59,2 |
| 4 | 19,4 | 58,1 |
| 5 | 19,1 | 45,9 |
| 6 | 11,2 | 26,1 |
| 7 | 21,0 | 23,7 |
| 8 | 17,0 | 20,0 |
| 9 | 14,5 | 19,0 |
| 10 | 24,4 | 12,6 |

**C. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma K de THF del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 290 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de TGA tal como se proporciona en la **FIGURA 15B** mostró una pérdida de peso de 5,8 % desde temperatura ambiente hasta 100 °C y una pérdida de peso adicional de 14,8 % desde 100 °C hasta 290 °C.

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma K del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Q2000 DSC de TA Instrument. Una muestra con un peso entre 1-10 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta una temperatura de alrededor de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC tal como se proporciona en la **FIGURA 15C** muestra un pico exotérmico a alrededor de 116 °C y un pico endotérmico a alrededor de 156 °C.

**16. Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se suspendieron alrededor de 20 mg de la Forma A del Compuesto 33 en 0,2 mL de 2-MeTHF en un vial de vidrio de 2 mL, y la suspensión se agitó de forma magnética durante dos días a temperatura ambiente o un día a 5 °C. Luego, los sólidos se aislaron como la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert en un soporte de Si sin ruido

de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 57. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 16A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 58.

**Tabla 57: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598,<br>Kα2 (Å): 1,544426,<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 58: Picos de XRPD para la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 18,1 | 100,0 |
| 2 | 19,0 | 24,3 |
| 3 | 21,3 | 22,6 |
| 4 | 20,8 | 13,3 |
| 5 | 20,0 | 13,0 |
| 6 | 18,7 | 12,2 |
| 7 | 13,8 | 10,4 |

**C. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments TGA Q5000. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de TGA proporcionado en la **FIGURA 16B** muestra una pérdida de peso de 15% desde temperatura ambiente hasta 160 °C.

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Instruments Q2000 DSC. Una muestra con un peso entre 1-5 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta alrededor de 357 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC proporcionado en la FIGURA 16C muestra dos picos endotérmicos a alrededor de 130 y 346 °C.

**17. Forma L del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se disolvieron aproximadamente 15 mg de la Forma A del Compuesto 33 en 1~2 mL de 2-MeTHF en un vial de 3 mL. La solución visualmente clara se dejó a evaporación lenta a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron como la Forma L del Compuesto 33.

En un procedimiento alternativo, se agregó aproximadamente 15 mg de la Forma A del Compuesto 33 con 0,2 mL de 2-MeTHF/Heptano (1:1, v:v). Luego, la mezcla se calentó hasta 50 °C con agitación magnética y se equilibró durante dos horas, y luego, se filtró mediante el uso de una membrana de PTFE (tamaño de poro de 0,20 µm). El filtrado se enfrió lentamente hasta 5 °C a una velocidad de 0,1 °C/min, y los sólidos precipitados se aislaron como la Forma L del Compuesto 33.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert$^3$ en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 59. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 17A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 60.

**Tabla 59: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598,<br>Kα2 (Å): 1,544426,<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 60: Picos de XRPD para la Forma A del solvato de 2-MeTHF del Compuesto 33**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 1 | 14,6 | 100,0 |
| 2 | 18,6 | 86,7 |
| 3 | 14,5 | 73,2 |
| 4 | 7,0 | 49,7 |
| 5 | 7,0 | 46,4 |
| 6 | 21,0 | 40,2 |
| 7 | 20,9 | 38,4 |
| 8 | 18,8 | 36,2 |
| 9 | 17,3 | 26,5 |
| 10 | 22,2 | 22,2 |
| 11 | 20,2 | 21,4 |
| 12 | 20,4 | 17,4 |
| 13 | 31,7 | 16,8 |
| 14 | 9,9 | 16,0 |
| 15 | 28,6 | 15,6 |

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad relativa |
|---|---|---|
| 16 | 16,3 | 15,2 |
| 17 | 23,1 | 15,1 |
| 18 | 19,7 | 13,4 |
| 19 | 8,8 | 13,2 |
| 20 | 22,7 | 13,0 |
| 21 | 27,1 | 12,8 |
| 22 | 13,7 | 12,6 |
| 23 | 17,9 | 12,5 |
| 24 | 17,6 | 12,2 |
| 25 | 23,6 | 10,4 |
| 26 | 21,9 | 10,4 |

**C. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico de la Forma L del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-5 mg se escaneó de 25 °C a alrededor de 290 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recopilaron mediante el software Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de TGA tal como se proporciona en la **FIGURA 17B** muestra una pérdida de peso de 7,8 % desde temperatura ambiente hasta 200°C.

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

La DSC de la Forma L del Compuesto 33 se midió mediante el uso de TA Q2000 DSC de TA Instrument. Una muestra con un peso entre 1-10 mg se pesó en una bandeja de aluminio. Esta bandeja se colocó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se programó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta alrededor de 270 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de DSC tal como se proporciona en la **FIGURA 17C** muestra un pico endotérmico a alrededor de 159 °C.

**18. Forma M del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron alrededor de 15 mg de la Forma M del Compuesto 33 en un vial de 4 mL, que se

colocó en un vial de 20 mL con 2 mL de MTBE. Se selló el vial de 20 mL con una tapa y se mantuvo a temperatura ambiente durante diez días para permitir que el vapor de solvente interactúe con la muestra sólida.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert[3] en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 61. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 18A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 62.

**Tabla 61: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma M del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598, Kα2 (Å): 1,544426<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 62: Picos de XRPD para la Forma M del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad |
|---|---|---|
| 1 | 18,3 | 100,0 |
| 2 | 18,9 | 35,4 |
| 3 | 21,2 | 30,0 |
| 4 | 8,4 | 15,9 |
| 5 | 11,3 | 15,4 |
| 6 | 20,6 | 15,2 |
| 7 | 21,7 | 15,1 |
| 8 | 16,0 | 14,9 |
| 9 | 7,0 | 14,8 |

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad |
|---|---|---|
| 10 | 17,2 | 12,8 |
| 11 | 9,4 | 11,4 |
| 12 | 13,8 | 10,1 |

**C. Análisis termogravimétrico**

Se recopilaron los datos de TGA mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instruments. El TGA se calibró mediante el uso de un estándar de referencia de níquel. Los parámetros utilizados detallados se enumeran en la Tabla 63. El termograma de TSC tal como se proporciona en la **FIGURA 18B** muestra una pérdida de peso de ~15 % desde temperatura ambiente hasta ~200 °C.

**Tabla 63: Parámetros usados para los análisis de TGA y DSC**

| Parámetros | TGA | DSC |
|---|---|---|
| Método | Aumento | Aumento |
| Bandeja de muestras | Platino, abierta | Aluminio, corrugada |
| Temperatura | Temperatura ambiente – 300 °C | |
| Velocidad de calentamiento | 10 °C/min | |
| Gas de purga | $N_2$ | |

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

Se realizó la DSC mediante el uso de TA Q2000 DSC de TA Instruments. La DSC se calibró con un estándar de referencia de indio. Los parámetros utilizados detallados se enumeran en la Tabla 63. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 18C** muestra un pico endotérmico a ~115 °C.

**19. Forma N del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se suspendieron alrededor de 15 mg de la Forma A del Compuesto 33 en 0,3 mL de EtOAc en un vial de vidrio. Después de agitar la suspensión de forma magnética a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos restantes.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert$^3$ en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 64. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 19A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 65.

**Tabla 64: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma N del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598, Kα2 (Å): 1,544426<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso | 0,0131 |

| | |
|---|---|
| (º 2TH) | |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 65: Picos de XRPD para la Forma N del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad |
|---|---|---|
| 1 | 19,6 | 100,0 |
| 2 | 20,5 | 71,2 |
| 3 | 18,7 | 69,6 |
| 4 | 15,6 | 66,0 |
| 5 | 18,2 | 63,6 |
| 6 | 21,8 | 43,0 |
| 7 | 23,1 | 39,0 |
| 8 | 25,6 | 36,4 |
| 9 | 21,5 | 34,9 |
| 10 | 11,7 | 33,0 |
| 11 | 14,3 | 31,3 |
| 12 | 24,0 | 28,8 |
| 13 | 26,1 | 25,3 |
| 14 | 12,3 | 24,7 |
| 15 | 13,0 | 23,9 |
| 16 | 19,2 | 21,7 |
| 17 | 17,6 | 19,9 |
| 18 | 17,1 | 18,0 |
| 19 | 22,2 | 15,0 |
| 20 | 8,8 | 14,6 |
| 21 | 26,8 | 14,3 |
| 22 | 4,2 | 13,9 |
| 23 | 22,7 | 13,7 |
| 24 | 28,4 | 12,5 |
| 25 | 12,6 | 11,1 |
| 26 | 28,0 | 10,4 |

**C. Análisis termogravimétrico**

Se recopilaron los datos de TGA mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instruments. El TGA se calibró mediante el uso de un estándar de referencia de níquel. Los

parámetros utilizados detallados se enumeran en la Tabla 66. El termograma de TGA tal como se proporciona en la **FIGURA 19B** muestra una pérdida de peso de ~9% desde temperatura ambiente hasta ~217 °C.

**Tabla 66: Parámetros usados para los análisis de TGA y DSC**

| Parámetros | TGA | DSC |
|---|---|---|
| Método | Aumento | Aumento |
| Bandeja de muestras | Platino, abierta | Aluminio, corrugada |
| Temperatura | Temperatura ambiente – 300 °C | |
| Velocidad de calentamiento | 10 °C/min | |
| Gas de purga | $N_2$ | |

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

Se realizó la DSC mediante el uso de TA Q2000 DSC de TA Instruments. La DSC se calibró con un estándar de referencia de indio. Los parámetros utilizados detallados se enumeran en la Tabla 66. El termograma de DSC proporcionado en la **FIGURA 19C** muestra picos endotérmicos a ~177, 345 °C.

**20. Forma O del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético:**

Se suspendieron alrededor de ~20 mg de la Forma A del solvato de THF del Compuesto 33 en 0,1~0,3 mL de EtOAc en un vial de vidrio de 2 mL. Después de agitar la suspensión de forma magnética durante dos días a temperatura ambiente (TA), se aislaron los sólidos restantes.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert$^3$ en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 67. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 20A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 68.

**Tabla 67: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma O del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598, Kα2 (Å): 1,544426<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo | 3-40 |

| | |
|---|---|
| (º 2TH) | |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 68: Picos de XRPD para la Forma O del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad |
|---|---|---|
| 1 | 7,0 | 100,0 |
| 2 | 21,2 | 70,6 |
| 3 | 17,4 | 64,5 |
| 4 | 10,4 | 41,3 |
| 5 | 19,5 | 38,5 |
| 6 | 18,8 | 31,8 |
| 7 | 16,9 | 31,3 |
| 8 | 22,9 | 28,2 |
| 9 | 20,4 | 28,1 |
| 10 | 21,6 | 22,3 |
| 11 | 23,3 | 19,6 |
| 12 | 8,8 | 16,0 |
| 13 | 16,6 | 14,6 |
| 14 | 22,3 | 13,7 |
| 15 | 15,5 | 13,1 |
| 16 | 8,3 | 11,5 |

**C. Análisis termogravimétrico**

Se recopilaron los datos de TGA mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instruments. El TGA se calibró mediante el uso de un estándar de referencia de níquel. Los parámetros utilizados detallados se enumeran en la Tabla 69. El termograma de TGA tal como se proporciona en la **FIGURA 20B** muestra una pérdida de peso de ~7% desde temperatura ambiente hasta ~200 °C.

**Tabla 69: Parámetros usados para los análisis de TGA y DSC**

| Parámetros | TGA | DSC |
|---|---|---|
| Método | Aumento | Aumento |

| | | |
|---|---|---|
| Bandeja de muestras | Platino, abierta | Aluminio, corrugada |
| Temperatura | Temperatura ambiente – 300 °C | |
| Velocidad de calentamiento | 10 °C/min | |
| Gas de purga | $N_2$ | |

**21. Forma A de la sal de potasio del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se disolvieron 401mg de la Forma A del Compuesto 33 en 60 mL de acetona a 50 °C para obtener una solución transparente. Y se disolvieron 74 mg de KOH en 3 mL de agua para obtener la solución acuosa de KOH. Se colocaron 3 mL de solución de acetona del Compuesto 33 en un vial de vidrio a temperatura ambiente y se le agregó 0,1 mL de solución acuosa de KOH. Se obtuvo la sal de K A del Compuesto 33 a través de evaporación a temperatura ambiente.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert$^3$ en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 70. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 21A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 71.

**Tabla 70: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma A de la sal de K del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598, Kα2 (Å): 1,544426<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 71: Picos de XRPD para la Forma A de la sal de K del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad |
|---|---|---|
| 1 | 20,7 | 100,0 |
| 2 | 11,7 | 85,9 |
| 3 | 18,0 | 53,9 |

**C. Análisis termogravimétrico**

Se recopilaron los datos de TGA mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instruments. El TGA se calibró mediante el uso de un estándar de referencia de níquel. Los parámetros utilizados detallados se enumeran en la Tabla 72. El termograma de TGA proporcionado en la **FIGURA 21B** muestra una pérdida de peso de ~16% desde temperatura ambiente hasta ~190°C.

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

Se realizó la DSC mediante el uso de TA Q2000 DSC de TA Instruments. La DSC se calibró con un estándar de referencia de indio. Los parámetros utilizados detallados se enumeran en la Tabla 72. El termograma de DSC proporcionado en la **FIGURA 21C** muestra picos endotérmicos a ~140 y 342 °C.

**22. Forma B de la sal de potasio del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se disolvieron 399 mg de la Forma A del Compuesto 33 en 10 mL de 1,4-dioxano a 50 °C con sonicación para obtener una solución transparente. Y se disolvieron 74 mg de KOH en 3 mL de agua para obtener la solución acuosa de KOH. Se colocaron 0,5 mL de solución de 1,4 dioxano del Compuesto en un vial de vidrio a temperatura ambiente y se le agregó 0,1 mL de solución acuosa de KOH. Se aisló la sal de K B del Compuesto 33 a temperatura ambiente.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert$^3$ en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 73. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 22A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 74.

**Tabla 73: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma B de la sal de K del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598, Kα2 (Å): 1,544426<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |

| | |
|---|---|
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 74: Picos de XRPD para la Forma B de la sal de K del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad |
|---|---|---|
| 1 | 10,8 | 100,0 |
| 2 | 21,7 | 74,8 |
| 3 | 17,5 | 58,1 |
| 4 | 9,1 | 40,4 |
| 5 | 6,9 | 34,6 |
| 6 | 15,3 | 33,2 |
| 7 | 20,0 | 32,3 |
| 8 | 20,6 | 21,0 |
| 9 | 13,7 | 18,0 |

**C. Análisis termogravimétrico**

Se recopilaron los datos de TGA mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instruments. El TGA se calibró mediante el uso de un estándar de referencia de níquel. Los parámetros utilizados detallados se enumeran en la Tabla 75. El termograma de TGA proporcionado en la **FIGURA 22B** muestra una pérdida de peso de ~12% desde temperatura ambiente hasta ~170°C.

**Tabla 75: Parámetros usados para los análisis de TGA y DSC**

| **Parámetros** | **TGA** | **DSC** |
|---|---|---|
| Método | Aumento | Aumento |
| Bandeja de muestras | Platino, abierta | Aluminio, corrugada |
| Temperatura | Temperatura ambiente – 300 °C | |
| Velocidad de calentamiento | 10 °C/min | |
| Gas de purga | $N_2$ | |

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

Se realizó la DSC mediante el uso de TA Q2000 DSC de TA Instruments. La DSC se calibró con un estándar de referencia de indio. Los parámetros utilizados detallados se enumeran en la Tabla 75. El termograma de DSC proporcionado en la **FIGURA 22C** muestra picos endotérmicos a ~98, 146 y 342 °C.

**23. Forma C de la sal de potasio del Compuesto 33**

**A. Procedimiento sintético**

Se disolvieron 402 mg de la Forma A del Compuesto 33 en 60 mL de acetona/agua (v/v, 9:1) a 50 °C para obtener una solución transparente. Y se disolvieron 74 mg de KOH en 3 mL de agua para obtener la solución acuosa de KOH. Se colocaron 3 mL de solución de

acetona/agua del Compuesto 33 en un vial de vidrio a temperatura ambiente y se le agregó 0,1 mL de solución acuosa de KOH. Se obtuvo la sal de K C del Compuesto 33 a través de evaporación a temperatura ambiente.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

La XRPD se realizó con un XRPD en polvo Panalytical X'Pert$^3$ en un soporte de Si sin ruido de fondo. La posición 2θ se calibró contra un disco estándar de referencia Panalytical Si. Los parámetros utilizados se enumeran en la Tabla 76. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 23A** y los datos de XRPD se resumen en la Tabla 77.

**Tabla 76: Parámetros para la prueba de XRPD de la Forma C de la sal de K del Compuesto 33**

| Parámetros | Modo de reflexión |
|---|---|
| Longitud de onda de rayos X | Cu, kα<br>Kα1 (Å): 1,540598, Kα2 (Å): 1,544426<br>Relación de intensidad de Kα2/Kα1: 0,50 |
| Configuración de tubo de rayos X | 45 kV, 40 mA |
| Ranura de divergencia | Fija 1/8º |
| Modo de escaneo | Continuo |
| Intervalo de escaneo (º 2TH) | 3-40 |
| Tiempo de paso de escaneo [s] | 18,87 |
| Tamaño de paso (º 2TH) | 0,0131 |
| Tiempo de prueba | 4 min 15 s |

**Tabla 77: Picos de XRPD para la Forma C de la sal de K del Compuesto 33.**

| N.° de pico | Ángulo (grados 2-theta ±0,2) | % de intensidad |
|---|---|---|
| 1 | 16,8 | 100,0 |
| 2 | 6,7 | 77,7 |
| 3 | 19,3 | 74,1 |
| 4 | 10,5 | 46,2 |

**C. Análisis termogravimétrico**

Se recopilaron los datos de TGA mediante el uso de TA Discovery 550 TGA de TA Instruments. El TGA se calibró mediante el uso de un estándar de referencia de níquel. Los

parámetros utilizados detallados se enumeran en la Tabla 78. El termograma de TGA proporcionado en la **FIGURA 23B** muestra una pérdida de peso de ~17% desde temperatura ambiente hasta ~190°C.

**Tabla 78: Parámetros usados para los análisis de TGA y DSC**

| Parámetros | TGA | DSC |
|---|---|---|
| Método | Aumento | Aumento |
| Bandeja de muestras | Platino, abierta | Aluminio, corrugada |
| Temperatura | Temperatura ambiente – 300 °C | |
| Velocidad de calentamiento | 10 °C/min | |
| Gas de purga | $N_2$ | |

**D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

Se realizó la DSC mediante el uso de TA Q2000 DSC de TA Instruments. La DSC se calibró con un estándar de referencia de indio. Los parámetros utilizados detallados se enumeran en la Tabla 78. El termograma de DSC proporcionado en la **FIGURA 23C** muestra picos endotérmicos a ~110, 145 y 328 °C.

**Ejemplo 4: Dispersiones secadas por pulverización (SDD) de formas amorfas del Compuesto 33**

Se prepararon diversas dispersiones secadas por pulverización (SDD) de formas amorfas del Compuesto 33 mediante el uso de 50 % o 80 % de carga de fármaco (DL) y polímeros diferentes (por ejemplo, HPMCAS-H, PVPVA, HPMC E15), sistemas de solventes orgánicos diferentes (por ejemplo, DCM, EtOH, THF, Me-THF) y en cantidades diferentes de agua.

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubos sellada y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X se operó con un voltaje 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 una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de alrededor de 3° a alrededor de 40° 2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49s por paso.

Para el análisis de ssNMN, se usó un espectrómetro de diámetro ancho Bruker-Biospin de 400 MHz equipado con una sonda Bruker-Biospin de 4 mm HFX. Las muestras se empacaron rotores de 4 mm $ZrO_2$ y se rotaron en condiciones de rotación de ángulo mágico (MAS) con una velocidad de rotación típicamente fijada a 12,5 kHz. Se midió el tiempo de relajación de protones mediante el uso de un experimento de relajación de recuperación de la saturación de $^1H$ MAS $T_1$ para configurar el retraso de reciclaje adecuado del experimento

de polarización cruzada (CP) de $^{13}C$ MAS. Se midió el tiempo de relajación del flúor $^{19}F$ MAS $T_1$ mediante el uso de un experimento de relajación de recuperación de la saturación para configurar el retraso de reciclaje adecuado del experimento $^{19}F$ MAS. El tiempo de contacto de CP del experimento de carbono CPMAS se estableció en 2 ms. Se empleó un pulso de protón de CP con aumento lineal (de 50 % a 100 %). Se optimizó la coincidencia de Hartmann-Hahn en una muestra de referencia externa (glicina). Se registraron los espectros de carbono y flúor con desacoplamiento de protones mediante el uso de una secuencia de desacoplamiento TPPM15 con una intensidad de campo de aproximadamente 100 kHz.

**1. Compuesto 33 con dispersión amorfa secada por pulverización 50 % DL [DCM/EtOH/agua al 10 % con HPMCAS-H] (composición usada en suspensión clínica en la Fase I)**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 125 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 2875 g de 56,8/33,7/9,5 DCM/EtOH/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 125 g de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa grado H (HPMCAS-H). La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 24A**.

**B. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 24B** muestra una transición vítrea a ~140 °C, una recristalización a ~175 °C y una endotermia de fusión a ~215 °C.

**C. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery TGA. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 24C** muestra una pérdida de peso de ~0,37.

**2. Dispersión amorfa secada por pulverización 50 % DL [DCM/EtOH/agua al 10 % con PVPVA].**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 1 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 23 g de 56,8/33,7/9,5 DCM/EtOH/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 1 g d polivinilpirrolidona/acetato de vinilo PVPVA. La botella se tapó y el contenido se agitó durante

~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 25A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 25B** muestra una transición vítrea a ~153 °C.

**3. Compuesto 33 con dispersión amorfa secada por pulverización 50 % DL [DCM/EtOH/agua al 10 % con HPMC E15]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 1 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 23 g de 56,8/33,7/9,5 DCM/EtOH/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 1 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) E15. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 26A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 26B** muestra una transición vítrea a ~155°C.

**4. Compuesto 33 con Dispersión amorfa secada por pulverización 50 % DL [DCM/EtOH/agua al 1 % con HPMCAS-H]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 125 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 4750 g de 70/29/1 DCM/EtOH/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 125 g de HPMCAS-H. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura

ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 27A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 27B** muestra una transición vítrea a ~145 °C y una recristalización a ~195 °C.

**D. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery TGA. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 27C** muestra una pérdida de peso de ~0,53.

**5. Compuesto 33 con Dispersión amorfa secada por pulverización 50 % DL [DCM/EtOH/agua al 1 % con HPMCAS-H]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 360 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 11,288 g de 65,98/27,17/0,87 DCM/EtOH/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 360 g de HPMCAS-H. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean (ELN 190524-009). El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 28A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 28B** muestra una transición vítrea a ~145°C, una recristalización a ~200°C y una endotermia de fusión a ~275°C.

**D. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery TGA. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 28C** muestra una pérdida de peso de ~0,40.

**6. Compuesto 33 con Dispersión amorfa secada por pulverización 50 % DL [DCM/EtOH/agua al 1 % con HPMCAS-H]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 47 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 1450 mL de 59/40/1 DCM/EtOH/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura

ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 47 g de HPMCAS-H. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 29A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 29B** muestra una transición vítrea a ~144°C y una recristalización a ~213°C.

**7. Compuesto 33 con Dispersión amorfa secada por pulverización 50 % DL [THF/agua con HPMCAS-H]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 16 g del Compuesto 33 50 % DL (con HPMCAS-H) en una botella. Se agregó 144 g de 90/10 THF/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 30A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 30B** muestra una transición vítrea a ~140°C y una recristalización a ~195 °C.

**D. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery TGA. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 30C** muestra una pérdida de peso de ~0,40.

**E. Análisis de NMR en estado sólido**

Los datos de $^{13}C$ ssNMR para una dispersión secada por pulverización del Compuesto 33 50 % DL con HPMCAS de THF se proporcionan en la **FIGURA 30D** y se resumen en la Tabla 79A a continuación.

**Tabla 79A: 13C ssNMR para SDD del Compuesto 33 50 %/HPCMAS**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | 173,1 | 11,4 |
| 2 | 170,0 | 22,2 |
| 3 | 167,2 | 12,6 |
| 4 | 163,9 | 9,8 |
| 5 | 161,5 | 15,1 |
| 6 | 144,4 | 13,1 |
| 7 | 141,2 | 18,3 |
| 8 | 137,8 | 39,3 |
| 9 | 130,9 | 100,0 |
| 10 | 121,7 | 26,6 |
| 11 | 116,5 | 34,9 |
| 12 | 103,0 | 25,7 |
| 13 | 98,4 | 30,6 |
| 14 | 83,5 | 35,2 |
| 15 | 74,1 | 65,1 |
| 16 | 68,5 | 58,2 |
| 17 | 60,5 | 53,4 |
| 18 | 35,8 | 39,2 |
| 19 | 30,7 | 23,3 |
| 20 | 20,6 | 30,8 |
| 21 | 16,5 | 9,6 |

Los datos de $^{19}F$ ssNMR para una dispersión secada por pulverización del Compuesto 33 50 % DL con HPMCAS de THF se proporcionan en la **FIGURA 30E** y se resumen en la Tabla 79B.

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | -112,6 | 12,5 |

**8. Compuesto 33 con Dispersión amorfa secada por pulverización 50 % DL [2-MeTHF/EtOH/agua con HPMCAS-H]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 6 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 108 g de 80/13/7 2-MeTHF/EtOH/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 6 g de HPMCAS-H. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 31A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 31B** muestra una transición vítrea a ~145 °C y una recristalización a ~180°C.

**D. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery TGA. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 31C** muestra una pérdida de peso de ~0,65.

**9. Compuesto 33 con Dispersión amorfa secada por pulverización 80 % DL [DCM/EtOH/agua con HPMCAS-H]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 160 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 3800 g de 56,8/33,7/9,5 DCM/EtOH/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 40 g de HPMCAS-H. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 32A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 32B** muestra una transición vítrea a ~164°C y una recristalización a ~180°C.

**D. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery TGA. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 32C** muestra una pérdida de peso de ~0,02.

**11. Compuesto 33 con dispersiones amorfas secadas por pulverización 80 % DL [DCM/EtOH/agua con HPMCAS-H, comenzando con solvato de THF DS]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 7,9 g del solvato de THF Compuesto 33 en una botella. Se agregó 500 g de 56,8/33,7/9,5 DCM/EtOH/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 2,0 g de HPMCAS-H. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 33A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma proporcionado en la **FIGURA 33B** muestra una transición vítrea a ~165°C.

**11. Compuesto 33 con Dispersión amorfa secada por pulverización 80 % DL [THF/agua con HPMCAS-H]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 200 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 2875 g de 90/10 THF/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 50 g de HPMCAS-H. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 34A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 34B** muestra una transición vítrea a ~167°C.

**D. Análisis de NMR en estado sólido**

Los datos de $^{13}C$ ssNMR para una dispersión secada por pulverización del Compuesto 33 80 % con HPMCAS de THF se proporcionan en la **FIGURA 34C** y se resumen en la Tabla 80A a continuación.

**Tabla 80A: $^{13}$C ssNMR para SDD del Compuesto 33 80%/HPCMAS**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | 173,0 | 5,7 |
| 2 | 169,6 | 11,1 |
| 3 | 163,8 | 8,7 |
| 4 | 161,2 | 12,7 |
| 5 | 144,1 | 13,6 |
| 6 | 140,9 | 18,3 |
| 7 | 137,6 | 37,9 |
| 8 | 130,9 | 100,0 |
| 9 | 121,6 | 24,2 |
| 10 | 116,3 | 35,0 |
| 11 | 103,2 | 8,1 |
| 12 | 98,1 | 25,1 |
| 13 | 82,9 | 9,4 |
| 14 | 74,6 | 17,6 |
| 15 | 68,2 | 44,3 |
| 16 | 60,5 | 13,4 |
| 17 | 35,6 | 38,6 |
| 18 | 31,5 | 20,0 |
| 19 | 20,1 | 8,3 |

Los datos de $^{19}$F ssNMR para una dispersión secada por pulverización del Compuesto 33 80 % DL con HPMCAS de THF se proporcionan en la **FIGURA 34D** y se resumen en la Tabla 80B.

**Tabla 80B: $^{19}$F ssNMR para SDD del Compuesto 33 80%/HPCMAS**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | -112,6 | 12,5 |

**12. Compuesto 33 con Dispersión amorfa secada por pulverización 80 % DL [THF/agua con PVPVA]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 1,6 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 18 g de 90/10 THF/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 0,4 g de PVPVA. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 35A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma proporcionado en la **FIGURA 35B** muestra una transición vítrea a ~177°C, una recristalización a ~205°C y una endotermia de fusión a ~230°C.

**13. Compuesto 33 con Dispersión amorfa secada por pulverización 80 % DL [THF/agua con HPMC E15]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 1,6 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 18 g de 90/10 THF/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 0,4 g de HPMC E15. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 36A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma tal como se proporciona en la **FIGURA 36B** muestra una transición vítrea a ~172°C, una recristalización a ~210°C y una endotermia de fusión a ~320°C.

**14. Compuesto 33 con Dispersión amorfa secada por pulverización 80 % DL [2-MeTHF/EtOH/agua con HPMCAS-H]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 16 g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 180 g de 80/13/7 2-MeTHF/EtOH/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Se agregó 4 g de HPMCAS-H. La botella se tapó y el contenido se agitó durante ~2 h a temperatura ambiente cuando se obtuvo una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo.

**B. Difracción de Rayos X en polvo**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 37A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma de la **FIGURA 37B** muestra una transición vítrea a ~169°C y una recristalización a ~200°C.

**D. Análisis termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico del Compuesto 33 amorfo se realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery TGA. El termograma de la **FIGURA 37C** muestra una pérdida de peso de ~0,07.

**15. Material amorfo puro secado por pulverización del Compuesto 33 [DCM/EtOH/agua sin polímero]**

**A. Procedimiento sintético**

Se pesaron 3,5g del Compuesto 33 en una botella. Se agregó 100 mL de 60/39/1 DCM/EtOH/agua. La botella se tapó y el contenido se agitó durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente para proporcionar una solución transparente. Esta solución se secó luego por pulverización para producir el Compuesto 33 amorfo puro.

**B. Difracción de Rayos X en polvo:**

Se registraron los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean. El difractograma de XRPD se muestra en la **FIGURA 38A**.

**C. Calorimetría diferencial de barrido**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada del Compuesto 33 amorfo puro se

realizó mediante el uso de TA Instruments Discovery DSC. El termograma de la **FIGURA 38B** muestra una transición vítrea a ~186°C.

**D. SSNMR en el Compuesto 33 amorfo puro**

Los datos de $^{13}$C NMR en estado sólido para el Compuesto 33 amorfo puro se proporcionan en la **FIGURA 38C** y se resumen en la Tabla 79 a continuación.

**Tabla 81A: $^{13}$C ssNMR para el Compuesto 33 amorfo puro**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | 172,5 | 4,9 |
| 2 | 170,1 | 8,2 |
| 3 | 167,0 | 7,6 |
| 4 | 163,7 | 8,4 |
| 5 | 161,6 | 11,3 |
| 6 | 144,5 | 12,4 |
| 7 | 140,8 | 17,7 |
| 8 | 137,4 | 35,3 |
| 9 | 130,7 | 100,0 |
| 10 | 121,4 | 22,8 |
| 11 | 115,7 | 35,8 |
| 12 | 97,6 | 23,0 |
| 13 | 67,9 | 42,9 |
| 14 | 35,5 | 39,3 |
| 15 | 31,5 | 20,0 |

Los datos de $^{19}$F ssNMR en estado sólido para el Compuesto 33 amorfo puro se proporcionan en la FIGURA 38D y se resumen en la Tabla 80.

**Tabla 81B: $^{19}$F ssNMR para el Compuesto 33 amorfo puro**

| N.° de pico | Cambio químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|---|---|---|
| 1 | -112,8 | 12,5 |

**Otras modalidades**

La descripción proporciona modalidades meramente ilustrativas de la invención. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente a partir de la descripción, y a partir de las figuras y reivindicaciones adjuntas, que pueden realizarse diversos cambios, modificaciones y variaciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención, tal como se define en las

reivindicaciones a continuación.