INHIBIDORES HETEROAROMÁTICOS BICÍCLICOS DE LA KLK5

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense con número de acta 63/174.860, presentada el 14 de abril de 2021.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las calicreínas (KLK) tisulares son una familia de 15 serina proteasas tipo tripsina y quimotripsina. Las KLK son secretadas como proenzimas, que requieren la eliminación de porciones de péptidos terminales por medio de una proteólisis amino terminal específica para su activación. Algunas KLK dependen de la activación por otras KLK u otras proteasas, en tanto algunas KLK, tal como la KLK5, tienen la capacidad de autoactivarse. Como tales, las KLK funcionan a través de cascadas proteolíticas en el cuerpo. Las KLK se expresan ampliamente en un rango diverso de tejidos que incluyen tejidos de riñón, cerebro, y respiratorios, gastrointestinales, la epidermis y los tractos reproductores. Las KLK regulan numerosas funciones fisiológicas esenciales, en general de una manera específica de la célula, que incluyen modulación de la inmunidad y la carcinogénesis.

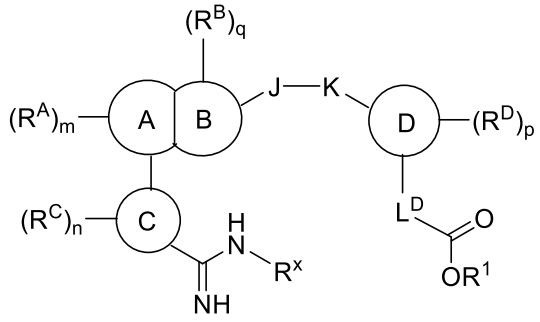
Además de otras funciones, las KLK cumplen una función importante en la epidermis, tal como el mantenimiento de la integridad de la barrera de la piel, y en la prevención del despellejamiento de la piel (descamación) y la inflamación. Además de KLK5, KLK7 y KLK14, hay 5 KLK adicionales que se expresan en la piel. Se considera que la KLK5 es el miembro más importante de la familia de las KLK y es responsable de iniciar las cascadas de activación de KLK. La hiperactividad de KLK5 conduce a la degradación de los componentes de los complejos de adhesión que unen la última capa viva de la epidermis al estrato córneo, lo que da como resultado la escisión de estas estructuras y el desprendimiento prematuro del estrato córneo. La hiperactividad de KLK5 también activa al receptor-2 activada por proteasas (PAR-2) que da como resultado la producción de las citoquinas proinflamatorias que conducen a la generación de un entorno proinflamatorio, activación de las células de Langerhans y la inducción de las células proalergénicas Th2.

Si bien las KLK cumplen una función importante en la fisiología normal, una desregulación de la expresión y/o actividad de KLK puede dañar a las células y los tejidos sanos. La activación inapropiada de las KLK, inclusive de KLK5, está implicada

en numerosas enfermedades y condiciones humanas (Paliouras, M, *Biol Chem*, 2006, volumen 387, páginas 643-652). Por lo tanto, persiste la necesidad de desarrollar otros inhibidores de KLK, que tengan potencial terapéutico en el tratamiento de numerosos trastornos.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En ciertos aspectos, la invención provee compuestos que tienen la estructura de fórmula (I), y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de esta:



(I);

donde:

el anillo (A) es arileno o heteroarileno;

el anillo (B) es arileno o heteroarileno;

el anillo (A) está fusionado al anillo (B) en dos y sólo dos posiciones adyacentes;

el anillo (C) es arilo o heteroarilo;

el anillo (D) es arilo o heteroarilo;

J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquil)–, –CH(alquil)–, –CH(aril)–, $–C(alquil)_2–$, –CH(cicloalquil)–, o  ;

K representa una unión, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquil)–, –CH(alquil)–, o –CH(cicloalquil)–;

donde al menos uno de J y K es una unión, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquil)–, o –CH(aril)–;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–, –CH(alquil)–, –CH(cicloalquil)–, $–CHNH_2–$, –CH(NH(alquil))–, –CH(NH(cicloalquil))–, o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi

opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi, (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)OH, –$C(O)NH_2$–, –$C(O)N(alquil)_2$–, –$CH_2C(O)OH$, –NO_2, –CH_2NH(alquilo opcionalmente sustituido), –$CH_2NH(Boc)$, –$CH_2N(Boc)$(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH((cicloalquil)alquilo), –$CH_2N(alquil)$(cicloalquilo), –$CH_2N(alquil)$((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo), –NH((heterocicloalquil)alquilo), –$N(alquil)_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo, –N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), –CH_2O(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido), –C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo), o –$CH_2N(alquilo)_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, –$CH_2C(O)OH$, –$C(O)NH_2$, –C(O)NH(cicloalquilo), –C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo), -$S(O)_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo, o tosilo, o alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo, o (heterocicloalquil)alquilo o dos aparicións geminales de R^B tomadas junto con el átomo al que están unidas forman un espirocicloalquilo o un espiroheterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^C, independientemente para cada aparición, representa H, halo, -OH, ciano, o amino, o alcoxi, haloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido;

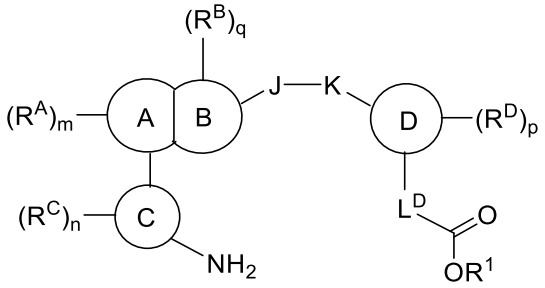
R^x es H o OH;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, –NH_2, -NH(Ac), -NH(alquilo), -$N(alquil)_2$, -NH(CO)(alquilo), –CH_2NH_2, -$CH_2NHC(O)$(alquilo), –$C(O)NH_2$, –C(O)OH, o –NHC(O)O(alquilo), o alquilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi, o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

m, n, p, y q son independientemente entre sí 0, 1, o 2.

En ciertos aspectos, la invención provee compuestos que tienen la estructura de fórmula (II), y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este:



(II);

donde:

el anillo A es arileno o heteroarileno;

el anillo B es arileno o heteroarileno;

el anillo A está fusionado al anillo B en dos y sólo dos posiciones adyacentes;

el anillo C es un sistema de anillos bicíclico, donde el anillo unido al anillo A es arilo o heteroarilo;

el anillo D es arilo o heteroarilo;

J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquil)–, –CH(alquil)–, –CH(aril)–, $–C(alquil)_2–$, –CH(cicloalquil)–, o  ;

K representa una unión, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquil)–, –CH(alquil)–, o –CH(cicloalquil)–;

donde al menos uno de J y K es una unión, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquil)–, o –CH(aril)–;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–, –CH(alquil)–, –CH(cicloalquil)–, $–CHNH_2–$, –CH(NH(alquil))–, –CH(NH(cicloalquil))–, o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi

opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi, (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)OH, –C(O)NH_2–, –C(O)N(alquil)$_2$–, –CH_2C(O)OH, –NO_2, –CH_2NH(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2N(Boc), –CH_2N(Boc)(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH((cicloalquil)alquilo), –CH_2N(alquil)(cicloalquilo), –CH_2N(alquil)((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo), –NH((heterocicloalquil)alquilo), –N(alquil)$_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo, –N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), –CH_2O(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido), –C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo), o –CH_2N(alquilo)$_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, –CH_2C(O)OH, –C(O)NH_2, –C(O)NH(cicloalquilo), –C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo), -S(O)$_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo, o tosilo, o alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo, o (heterocicloalquil)alquilo; o dos aparicións geminales de R^B tomadas junto con el átomo al cual están unidas forman un espirocicloalquilo o un espiroheterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

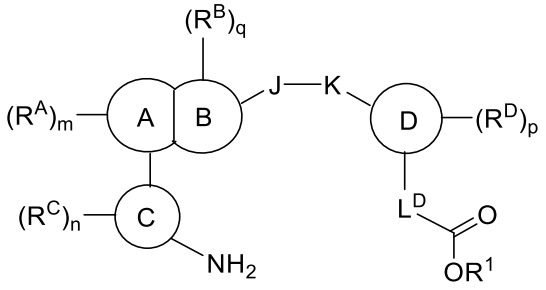
R^C, independientemente para cada aparición, representa H, halo, -OH, ciano, o amino, o alcoxi, haloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, –NH_2, -NH(Ac), -NH(alquilo), -N(alquil)$_2$, -NH(CO)(alquilo), –CH_2NH_2, -CH_2NHC(O)(alquilo), –C(O)NH_2, –C(O)OH, o –NHC(O)O(alquilo), o alquilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi, o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

m, n, p, y q son independientemente entre sí 0, 1, o 2.

En ciertos aspectos, la invención provee compuestos que tienen la estructura de fórmula (III), y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de esta:



(III);

donde:

el anillo A es arileno o heteroarileno;

el anillo B es cicloalquileno, heterocicloalquileno, cicloalquenileno o heterocicloalquenileno;

el anillo A está fusionado al anillo B en dos y sólo dos posiciones adyacentes;

el anillo C es un sistema de anillos bicíclico, donde el anillo unido al anillo A es arilo o heteroarilo;

el anillo D es arilo o heteroarilo;

J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquil)–, –CH(alquil)–, –CH(aril)–, $–C(alquil)_2–$, –CH(cicloalquil)–, o  ;

K representa una unión, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquil)–, –CH(alquil)–, o –CH(cicloalquil)–;

donde al menos uno de J y K es una unión, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquil)–, o –CH(aril)–;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–, –CH(alquil)–, –CH(cicloalquil)–, $–CHNH_2–$, –CH(NH(alquil))–, –CH(NH(cicloalquil))–, o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi,

(heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)OH, –C(O)NH_2–, –C(O)N(alquil)$_2$–, –CH_2C(O)OH, –NO_2, –CH_2NH(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2N(Boc), –CH_2N(Boc)(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH((cicloalquil)alquilo), –CH_2N(alquil)(cicloalquilo), –CH_2N(alquil)((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo), –NH((heterocicloalquil)alquilo), –N(alquil)$_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo, –N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), –CH_2O(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido), –C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo), o –CH_2N(alquilo)$_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, –CH_2C(O)OH, –C(O)NH_2, –C(O)NH(cicloalquilo), –C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo), -S(O)$_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo, o tosilo, o alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo, o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido; o dos aparicións adyacentes de R^B tomadas junto con los átomos que las unen forman un anillo aromático; o dos aparicións terminales de RB tomadas junto con el átomo al que están unidas forman un espirocicloalquilo o un espiroheterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

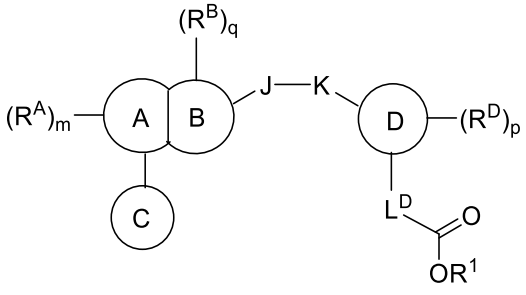
R^C, independientemente para cada aparición, representa H, halo, -OH, ciano, o amino, o alcoxi, haloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, –NH_2, -NH(Ac), -NH(alquilo), -N(alquil)$_2$, -NH(CO)(alquilo), –CH_2NH_2, -CH_2NHC(O)(alquilo), –C(O)NH_2, –C(O)OH, o –NHC(O)O(alquilo), o alquilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi, o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

m, n, p, y q son independientemente entre sí 0, 1, o 2.

En ciertos aspectos, la invención provee compuestos que tienen la estructura de fórmula (IV), y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este:



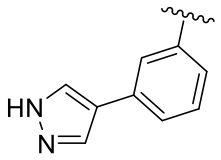
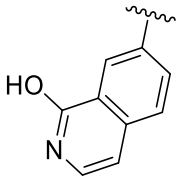
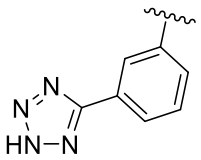
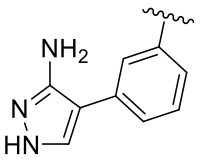
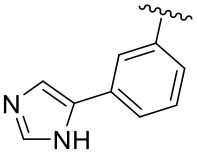
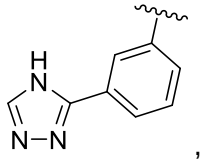
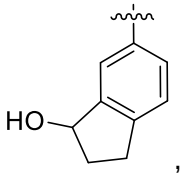
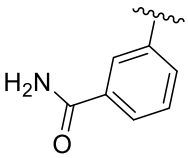
(IV);

donde:

el anillo (A) es arileno o heteroarileno;

el anillo (B) es arileno o heteroarileno;

el anillo (A) está fusionado al anillo (B) en dos y sólo dos posiciones adyacentes;

el anillo (C) se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

el anillo (D) es arilo o heteroarilo;

J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquil)–, –CH(alquil)–, –CH(aril)–, $–C(alquil)_2–$, –CH(cicloalquil)–, o  ;

K representa una unión, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquil)–, –CH(alquil)–, o –CH(cicloalquil)–;

donde al menos uno de J y K es una unión, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquil)–, o –CH(aril)–;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–, –CH(alquil)–, –CH(cicloalquil)–, $–CHNH_2–$, –CH(NH(alquil))–, –CH(NH(cicloalquil))–, o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi, (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)OH, $–C(O)NH_2–$, $–C(O)N(alquil)_2–$, $–CH_2C(O)OH$, $–NO_2$, $–CH_2NH$(alquilo opcionalmente sustituido), $–CH_2NH$(Boc), $–CH_2N$(Boc)(alquilo opcionalmente sustituido), $–CH_2NH$((cicloalquil)alquilo), $–CH_2N$(alquil)(cicloalquilo), $–CH_2N$(alquil)((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo), –NH((heterocicloalquil)alquilo), $–N(alquil)_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo, –N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), $–CH_2O$(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido), –C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo), o $–CH_2N(alquilo)_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, $–CH_2C(O)OH$, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(cicloalquilo), –C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo), $-S(O)_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo, o tosilo, o alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo, o (heterocicloalquil)alquilo; o dos aparicións geminales de R^B tomadas junto con el átomo al cual están unidas forman un espirocicloalquilo o un espiroheterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, $–NH_2$, -NH(Ac), -NH(alquilo), $-N(alquil)_2$, -NH(CO)(alquilo), $–CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)$(alquilo), $–C(O)NH_2$, –C(O)OH, o –NHC(O)O(alquilo), o alquilo, alcoxi,

cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi, o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

m, p, y q son independientemente entre sí 0, 1, o 2.

En ciertos aspectos, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En determinados aspectos, la invención provee métodos de tratamiento de una enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante, tal como una actividad aberrante de la peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los inhibidores de la peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5) son de utilidad en métodos y composiciones terapéuticos adecuados para su utilización en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante, por ejemplo, una actividad aberrante de la KLK5. En la presente se proveen compuestos de las fórmulas (I) – (IV) y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos que son de utilidad en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición caracterizada por una actividad aberrante de calicreína, por ejemplo, una actividad aberrante de KLK5. Dicha enfermedad o condición incluye, pero en un sentido no taxativo, una enfermedad de la piel, tal como, pero en un sentido no taxativo, el síndrome de Netherton.

Definiciones

El artículo "un" y "una" se utilizan en la presente para hacer referencia a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” puede significar un elemento o más de un elemento.

El término “heteroátomo” es reconocido en la técnica y se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Algunos heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio, y, como alternativa, oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término “alquilo”, tal como se usa en la presente, es un término de la técnica y se refiere a grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo, grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos cicloalquilo alquilo. En ciertas formas de realización, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, C_1-C_{30} para cadenas lineales, C_3-C_{30} para

cadenas ramificadas), y como alternativa, aproximadamente 20 o menos, o 10 o menos. En ciertas formas de realización, el término “alquilo” se refiere a un grupo C_1-C_{10} alquilo. En ciertas formas de realización, el término “alquilo” se refiere a un grupo C_1-C_6 alquilo, por ejemplo un grupo C_1-C_6 alquilo de cadena lineal . En ciertas formas de realización, el término “alquilo” se refiere a un grupo C_3-C_{12} alquilo de cadena ramificada. En ciertas formas de realización, el término “alquilo” se refiere a un grupo C_3-C_8 alquilo de cadena ramificada. Algunos ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero en un sentido no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *ter*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término “cicloalquilo” se refiere a anillos carbocíclicos saturados mono o bicíclicos, cada uno de los cuales tiene entre 3 y 12 átomos de carbono. Ciertos cicloalquilos tienen entre 5-12 átomos de carbono en su estructura de anillo, y pueden tener ente 6 y 10 carbonos en la estructura de anillo. Preferiblemente, cicloalquilo es un (C_3-C_7) cicloalquilo*,* que representa un anillo carbocíclico saturado monocíclico, con entre 3 y 7 átomos de carbono. Algunos ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos cicloalquilo bicíclicos incluyen anillos monocíclicos con puente y anillos bicíclicos fusionados. Los anillos monocíclicos con puente contienen un anillo cicloalquilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente alquileno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo puente de la forma -$(CH_2)_w$-, donde w es 1, 2 o 3). Algunos ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero de manera no taxativa, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2] octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1] nonano y biciclo[4.2.1] nonano. Los sistemas de anillos cicloalquilo bicíclicos fusionados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico fusionado ya sea a un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterocicloalquilo monocíclico, un heterocicloalquenilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico con puente o fusionado se une a la porción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo cicloalquilo monocíclico. En ciertas formas de realización, el cicloalquilo bicíclico fusionado es un anillo cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado ya sea con un anillo fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterocicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en el cual, opcionalmente, el cicloalquilo bicíclico condensado está

sustituido.

El término “espirocicloalquilo”, tal como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillos de cicloalquilo bicíclicos en el que los dos anillos están unidos mediante un átomo común, tal como un átomo de carbono cuaternario. El espirocicloalquilo está unido a la porción molecular parental mediante un átomo de carbono contenido dentro del sistema de anillo de espirocicloalquilo. Los grupos de espirocicloalquilo adecuados incluyen, entre otros, espiro[2.2]pentano, espiro[3.3]heptano, espiro[4.4]nonano, espiro[2.3]hexano, y espiro[3.4]octano.

El término “cicloalquileno”, tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo divalente. En algunas formas de realización, un cicloalquileno puede fusionarse con un grupo arileno o heteroarileno, es decir, un cicloalquileno puede estar unido en dos posiciones adyacentes con un grupo arileno o heteroarileno. En tales formas de realización, el cicloalquileno está saturado en todos los átomos, excepto en los átomos que están fusionados con el grupo arileno.

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

El término “cicloalquenilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente que contiene además al menos un enlace doble carbono-carbono. En ciertas formas de realización, el cicloalquenilo es un anillo carbocíclico monocíclico o bicícliclo que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. A fin de evitar toda duda, un grupo cicloalquenilo no es aromático.

El término “cicloalquinilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente que contiene además al menos un enlace carbono-carbono. En ciertas formas de realización, el cicloalquinilo es un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que contiene de 3 a 12 átomos de carbno. A fin de evitar toda duda, un grupo cicloalquinilo no es aromático.

El término “cicloalquenileno”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquenilo divalente. En algunas formas de realización, un cicloalquenileno se puede fusionar con un grupo arileno o heteroarileno, es decir, un cicloalquenileno puede estar unido en dos posiciones adyacentes a un grupo arileno o heteroarileno. En tales formas de realización, el cicloalquenileno contiene al menos un átomo de carbono saturado y al menos un enlace doble carbono-carbono además de los átomos que están fusionados

con el grupo arileno.

Tal como se usa en la presente, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromático, que incluye, pero en un sentido no taxativo, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, que pueden estar completamente saturados o que pueden contener una o más porciones de insaturación, en donde para evitar dudas, el grado de insaturación no da como resultado un sistema de anillo aromático y con entre 3 y 12 átomos que incluyen al menos un heteroátomo, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Para fines de ejemplificación, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de esta invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: aziridinilo, azirinilo, oxiranilo, tiiranilo, tiirenilo, dioxiranilo, diazirinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, azetilo, oxetanilo, oxetilo, tietanilo, tietilo, diazetidinilo, dioxetanilo, dioxetenilo, ditietanilo, ditietilo, dioxalanilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, azepinas, azetidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolinsulfona), tiopiranilo, tritianilo y 2-azobiciclo[3.1.0]hexano. Un grupo heterocicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes según se describe a continuación.

El término “espiroheterocicloalquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillos de heterocicloalquilo bicíclico en el que los dos anillos están unidos mediante un átomo común, tal como un átomo de carbono cuaternario. El espiroheterocicloalquilo está unido a la porción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono contenido en el sistema de anillos de espiroheterocicloalquilo.

El término “heterocicloalquileno”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterocicloalquilo divalente. En algunas formas de realización, un heterocicloalquileno se puede fusionar con un grupo arileno o heteroarileno, es decir, un heterocicloalquileno puede estar unido en dos posiciones adyacentes a un grupo arileno o heteroarileno. En tales formas de realización, el heterocicloalquileno está saturado en todos los átomos, excepto en los átomos que están fusionados con el grupo arileno.

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

El término “heterocicloalquenilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se definió anteriormente, que contiene además al menos un enlace doble carbono-carbono. A fin de evitar cualquier duda, un grupo heterocicloalquenilo no es aromático.

El término “heterocicloalquinilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se definió anteriormente, que contiene además al menos un enlace triple carbono-carbono. A fin de evitar cualquier duda, un grupo heterocicloalquinilo no es aromático.

El término “heterocicloalquenileno”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterocicloalquenilo. En algunas formas de realización, un heterocicloalquenileno puede estar fusionado con un grupo arileno o heteroarileno, es decir, un heterocicloalquenileno puede estar unido en dos posiciones adyacentes a un grupo arileno o heteroarileno. En tales formas de realización, el heterocicloalquenileno contiene al menos un enlace doble carbono-carbono además de los átomos que están fusionados con el grupo arileno.

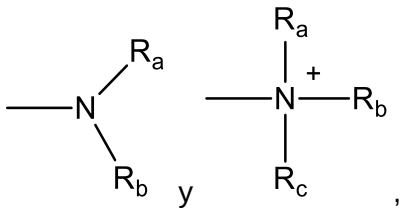
Tal como se usa en la presente, el término "alquenilo", se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Algunos ejemplos representativos de grupos alquenilo incluyen, pero de manera no taxativa, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo. El o los enlaces insaturados del grupo alquenilo pueden estar ubicados en cualquier parte de este y pueden tener la configuración (Z) o (E) alrededor del o de los dobles enlaces.

Tal como se usa en la presente, el término "alquinilo", se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero de manera no taxativa, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "alquileno" es reconocido en la técnica y, tal como se usa en la presente, se refiere a un dirradical que se obtiene eliminando dos átomos de hidrógeno de un grupo alquilo, como se definió anteriormente. En una forma de realización, un grupo alquileno se refiere a un alcano disustituido, es decir, un alcano sustituido en dos posiciones con sustituyentes tales como los que se describen a continuación. Es decir, en una forma de realización, un "alquilo sustituido" es un "alquileno".

El término "amino" es un término de la técnica y, tal como se usa en la presente,

se refiere a aminas sustituidas y no sustituidas, por ejemplo, una porción que se puede representar por las fórmulas generales:



y

,

en donde R_a, R_b, y R_c representan, cada uno de manera independiente, un hidrógeno, $-(CH_2)_x-R_d$, -C(O)-alquilo, -C(O)-alquenilo, donde el alquilo o alquenilo pueden ser opcionalmente sustituidos, ser alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, (cicloalquil)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alkoxialquilo, o haloalquilo opcionalmente sustituido, o R_a y R_b, tomados junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un heterociclo que tiene entre 4 y 8 átomos en la estructura del anillo, que puede estar opcionalmente sustituido; R_d repesenta un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o un policiclilo opcionalmente sustituido; y x es cero o un número entero en el rango de entre 1 y 8. En ciertas formas de realización, solo uno de R_a o R_b contiene un carbonilo adyacente al átomo N, por ejemplo, R_a, R_b, y el nitrógeno no forman juntos una imida. En otras formas de realización, R_a y R_b (y opcionalmente R_c) representan, cada uno de manera independiente, un hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_x-R_d$. En ciertas formas de realización, el término “amino” hace referencia a $–NH_2$.

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

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

Tal como se usa en la presente, el término "amido", se refiere a -NHC(= O), donde el grupo amido está unido a la porción molecular parental a través del nitrógeno. Algunos ejemplos de grupos amido incluyen alquilamidos tales como $CH_3C(=O)N(H)$- y $CH_3CH_2C(=O)N(H)$-.

El término "acilo" es un término de la técnica y, tal como se usa en la presente, se refiere a cualquier grupo o radical de la forma RC(O)- donde R es cualquier grupo orgánico, por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo. Algunos grupos acilo representativos incluyen acetilo, benzoílo y malonilo.

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

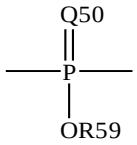
"aminoalquilo" se refiere a un grupo aminometilo, es decir, $-CH_2NH_2$.

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

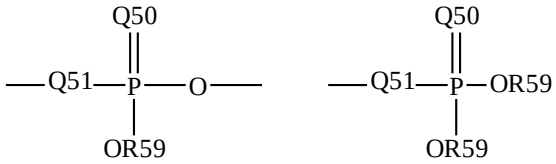
El término “aminotionilo”, tal como se usa en la presente, es un término de la técnica y hace referencia a cualquier grupo o radical en la forma RC(S)-,

en donde R es cualquier grupo orgánico, por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo.

El término "fosforilo" es un término de la técnica y, tal como se usa en la presente, en general se puede representar mediante la fórmula:



en donde Q50 representa S u O, y R59 representa hidrógeno, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido; por ejemplo, -P(O)(OMe)- o $-P(O)(OH)_2$. Cuando se usa para una sustitución, por ejemplo, un alquilo, el grupo fosforilo del fosforilalquilo puede estar representado por las formulas generales:



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

Tal como se usa en la presente, el término "aminofosforilo" se refiere a un grupo fosforilo sustituido con al menos un grupo amino según se define en la presente, por ejemplo, $-P(O)(OH)NMe_2$.

Tal como se usan en la presente, los términos "azida" o "azido", se refieren a un grupo $-N_3$.

Tal como se usa en la presente, el término "carbonilo" se refiere a -C(=O)-.

Tal como se usa en la presente, el término "tiocarbonilo" se refiere a -C(=S)-.

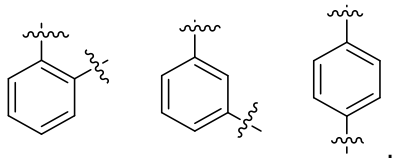
Tal como se usa en la presente, el término "alquilfosforilo" se refiere a un grupo fosforilo sustituido con al menos un grupo alquilo, según se define en la presente; por ejemplo, -P(O)(OH)Me.

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

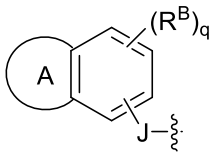
Tal como se usa en la presente, el término “carboxi” se refiere a un grupo $-CO_2H$.

El término "arilo" es un término de la técnica y, tal como se usa en la presente, incluye grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno y pireno. Normalmente, un grupo arilo contiene entre 6 y 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, (C_6-C_{10}) arilo). El anillo aromático puede opcionalmente estar sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes como se describe a continuación. El término "arilo" también incluye a los sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los cuales en dos anillos contiguos hay dos o más carbonos en comunes (los anillos son "anillos fusionados") donde al menos uno de los anillos es un hidrocarburo aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, heterocicloalquilos, heterocicloalquenilos, y/o heterocicloalquinilos. En ciertas formas de realización, el término "arilo" se refiere a un grupo fenilo.

El término “arileno”, tal como se usa en la presente, está dirigido a un dirradical obtenido mediante eliminación de dos átomos de hidrógeno de un grupo arilo, definido precedentemente. Un arileno incluye, sin limitaciones, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, que se muestran a continuación:



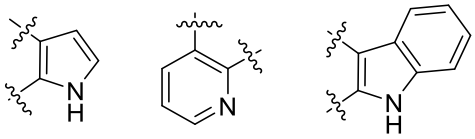
.

Los grupos arileno pueden estar opcionalmente sustituidos en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Para proporcionar una ilustración de ejemplo: en ciertas formas de realización de la Fórmula (I), el anillo  puede ser arileno, por ejemplo, fenileno. En ciertas tales formas de realización, el fenileno se fusiona con el anillo  en dos y solo en dos posiciones adyacentes, y el anillo  fenileno se une adicionalmente a –J- y adicionalmente a cualquiera de las aparicións presentes de R^B. El arileno en el anillo  podría, por lo tanto, estar representado de la siguiente manera:  .

El término "heteroarilo" es un término de la técnica y, tal como se usa en la

presente, se refiere a un grupo aromático monocíclico, bicíclico y policíclico con entre 3 y 12 átomos en total que incluyen uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre en la estructura del anillo. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen azaindolilo, benzo(b)tienilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoindolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrahidroindolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, triazolilo o tropanilo, y otros similares. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes como se describe a continuación. El término “heteroarilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos que comprenden dos o más anillos cíclicos en donde dos o más carbonos son comunes a dos adjuntos (los anillos son “anillos fusionados”) en donde al menos uno de los anillos es un grupo aromático que tiene uno o más heteroátomos en la estructura del anillo, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, heterocicloalquilos, heterocicloalquenilos y/o heterocicloalquinilos.

El término “heteroarileno”, tal como se usa en la presente, está dirigido a un dirradical obtenido mediante eliminación de dos átomos de hidrógeno de un grupo heteroarilo, definido precedentemente. Un heteroarileno incluye, sin limitaciones, los grupos heteroarileno bivalentes representados a continuación:



.

Los grupos heteroarileno pueden estar opcionalmente sustituidos en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes, según lo permita la valencia, tales como los ejemplos de sustituyentes descritos a continuación.

El término “aralquilo” o “arilalquilo” es un término de la técnica y tal como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, en donde la porción está unido a la molécula parental a través del grupo alquilo.

El término “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” es un término de la técnica y, tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se usa en la presente, sustituido con un grupo heteroarilo, en donde la porción está unido a la porción molecular parental a través de un grupo alquilo.

El término “alcoxilo”, tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, definido en la presente, unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, ter-butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término “haloalcoxi”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en la presente, en donde algunos o todos los hidrógenos del grupo alquilo son reemplazados con átomos de halógeno, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, entre otros, $-OCF_3$.

El término “alcoxialquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, sustituido por un grupo alcoxi, como se define en la presente.

El término “alcoxicarbonilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, definido en la presente, unido a la porción molecular parental a través de un grupo carbonilo, representado por -C(=O)-, según se define en la presente. Algunos ejemplos representativos de grupos alcoxicarbonilo incluyen, pero en un sentido no taxativo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *ter*-butoxicarbonilo.

Tal como se usa en la presente, el término “alquilcarbonilo”, se refiere a un grupo alquilo, definido en la presente, unido a la porción molecular parental a través de un grupo carbonilo, representado por –C(=O)–, según se define en la presente. Algunos ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero de manera no taxativa, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

Tal como se usa en la presente, el término “arilcarbonilo” se refiere a un grupo arilo según se define en la presente, unido a la porción molecular parental a través de un grupo carbonilo, representado por –C(=O)–, según se define en la presente. Algunos ejemplos representativos de grupos arilcarbonilo incluyen, pero de manera no taxativa, a: benzoílo y (2-piridinil)carbonilo.

Tal como se los usa en la presente, los términos "alquilcarboniloxi" y "arilcarboniloxi" se refieren a un grupo alquilcarbonilo o arilcarbonilo según se define en la presente, unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos representativos de grupos alquilcarboniloxi incluyen, pero de manera no taxativa, a: acetiloxi, etilcarboniloxi y *ter*-butilcarboniloxi. Algunos ejemplos representativos de grupos arilcarboniloxi incluyen, pero de manera no taxativa, a: fenilcarboniloxi.

Los términos “alquenoxi” o “alquenoxil” se refieren a un grupo alquenilo, as

defined en la presente, unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos representativos de grupos alquenoxilo incluyen, pero de manera no taxativa, a: 2-propen-1-oxilo (es decir, CH_2=CH-CH_2-O-) y viniloxi (es decir, CH_2=CH-O-).

Tal como se usa en la presente, el término “ariloxi” se refiere a un grupo arilo, definido en la presente, unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

Tal como se usa en la presente, el término “heteroariloxi”, se refiere a un grupo heteroarilo, definido en la presente, unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

Tal como se usa en la presente, el término "carbociclilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o multicíclico (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.) que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono completamente saturado o que tiene uno o más enlaces insaturados, y para evitar dudas, el grado de insaturación no da como resultado un sistema de anillo aromático (por ejemplo, fenilo). Algunos ejemplos de grupos carbociclilo incluyen 1-ciclopropilo, 1-ciclobutilo, 2-ciclopentilo, 1-ciclopentenilo, 3-ciclohexilo, 1-ciclohexenilo y 2-ciclopentenilmetilo.

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

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

Tal como se usa en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, definido en la presente, donde algunos de los hidrógenos o todos ellos han sido reemplazados por átomos de halógeno, como se define en la presente.

Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, entre otros, trifluorometilo y fluoroetilo.

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

Tal como se usa en la presente, el término “hidroxialquilo” hace referencia a al menos un grupo hidroxilo, según se define en la presente, unido a la porción molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Algunos ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero de manera no taxativa, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxiheptilo.

Tal como se usa en la presente, el término "sililo" incluye a los derivados con hidrocarbilo del grupo sililo (H_3Si-) (es decir, (hidrocarbilo)$_3$Si–), donde los grupos

hidrocarbilo son grupos univalentes que se forman por eliminación de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo, por ejemplo, etilo, fenilo. Los grupos hidrocarbilo pueden ser combinaciones de diferentes grupos que se pueden variar para proveer varios grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS), *ter*-butildifenilsililo (TBDPS), *ter*-butildimetilsililo (TBS/TBDMS), triisopropilsililo (TIPS) y [2-(trimetilsilil) etoxi]metilo (SEM).

Tal como se usa en la presente, el término "sililoxi" se refiere a un grupo sililo según se define en la presente, que está unido a la molécula parental a través de un átomo de oxígeno.

Algunos compuestos contenidos en las composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los compuestos de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla como dentro de su alcance a todos los compuestos de dicho tipo, incluyendo a los isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (R) y (S), diastereoisómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de estos y otras mezclas de estos. Puede haber uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Se considera que todos dichos isómeros, así como las mezclas de estos, están incluidos en esta invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante una síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde se separa la mezcla diastereomérica resultante y el grupo auxiliar es escindido para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman las sales diastereoméricas con un ácido o una base ópticamente activa apropiada, seguido de resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la materia, y la subsiguiente recuperación de los enantiómeros puros.

Se comprenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que como resultado de la sustitución se obtiene un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre espontáneamente una transformación, por ejemplo por transposición, fragmentación, descomposición, ciclación, eliminación u otra reacción.

También se contempla que el término "sustituido" incluya a todos los

sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los que se describen en la presente. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más y pueden ser iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. A los efectos de esta invención, los heteroátomos, tal como nitrógeno, pueden contener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de los compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfagan las valencias de los heteroátomos. No es la intención que los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos limiten de ninguna manera la presente invención..

En ciertas formas de realización, los sustituyentes opcionales contemplados en esta invención incluyen halógeno, azida, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquinilo (heterocicloalquil)alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, carboxialquilo (por ejemplo, -alquilen-(COOH)), sililo, éter (por ejemplo, -alquileno-O(alquil)), alquiltio, sulfonilo (por ejemplo, -$S(O)_2$alquilo), sulfonamido, Boc (-C(O)-O-$C(CH_3)_3$), cetona (por ejemplo, -CO(alquilo)), aldehído (-C(O)H), éster (por ejemplo, -COO(alquilo)), haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo y ciano.

Tal como se usa en la presente, cuando las expresiones "opcionalmente sustituido" o "sustituido o no sustituido" preceden a una lista de unidades químicas significa que cada una de las unidades químicas de la lista que sigue está sustituida o no sustituida. Por ejemplo, "arilo, heteroarilo y cicloalquilo sustituido o no sustituido" o "arilo, heteroarilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido" se refieren a arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido.

Tal como se usa en la presente, la expresión "grupo protector" se refiere a sustituyentes temporales que protegen de transformaciones químicas no deseadas a un grupo funcional potencialmente reactivo. Algunos ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, sililéteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. Se ha revisado el campo de la química de los grupos protectores (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. P*rotective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed.; Wiley: Nueva York, 1991). Las formas protegidas de los

compuestos de la invención están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Para los fines de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ª Ed, 1986-87, portada interior.

Otros términos químicos de la presente se utilizan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, según los ejemplos que figuran en The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S, 1985), McGraw-Hill, San Francisco, que se incorpora aquí a modo de referencia). A menos que se definan de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en la presente tienen el mismo significado que le dan los expertos en allá técnica a la que concierne esta invención.

Tal como se usa en la presente, el término "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" incluye las sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen, por ejemplo, a los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metansulfónico, bencensulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftalen-2-sulfónico y otros ácidos. Las formas de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden incluir a aquellas formas en las cuales la proporción de moléculas que comprenden la sal no es 1:1. Por ejemplo, la sal puede comprender más de una molécula de ácido orgánico o inorgánico por molécula de base, por ejemplo, dos moléculas de ácido clorhídrico por molécula de compuesto de Fórmula I. Como otro ejemplo, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido orgánico o inorgánico por molécula de base, por ejemplo dos moléculas del compuesto de Fórmula I por molécula de ácido tartárico.

Tal como se usa en la presente, el término "profármaco" se refiere a un compuesto que se puede metabolizar *in vivo* para proveer un compuesto de las Fórmulas I, II, III o IV. Por lo tanto, los profármacos incluyen compuestos que se pueden preparar modificando uno o más grupos funcionales en un compuesto de las Fórmulas I, II, III o IV para proveer un compuesto de las Fórmulas I, II, III o IV correspondiente que se puede metabolizar *in vivo* para proveer un compuesto de las Fórmulas I, II, III o IV. Dichas modificaciones son conocidas en la técnica. Por ejemplo, uno o más grupos hidroxilo o grupos amina en un compuesto de las Fórmulas I, II, III o IV se pueden acilar con grupos alquil-C(=O)- o con residuos de aminoácidos para proveer un profármaco.

Las formas de profármacos de un compuesto con diversos grupos funcionales que contienen nitrógeno (amino, hidroxiamino, amida, etc.) pueden incluir los siguientes tipos de derivados, donde cada grupo R_p puede ser individualmente hidrógeno, alquilo,

arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclo, alquilarilo, arilalquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo o cicloalquenilo sustituidos o no sustituidos.

(a) Carboxamidas, que se representan como —NHC(O)R_p

(b) Carbamatos, que se representan como —NHC(O)OR_p

(c) (Aciloxi)alquil carbamatos, que se representan como NHC(O)OROC(O)R_p

(d) Enaminas, que se representan como —NHCR(=CHCO_2R_p) o —NHCR(=CHCONR_pR_p)

(e) Bases de Schiff, que se representan como —N=CR_pR_p

(f) Bases de Mannich (de compuestos carboximida), que se representan como -RCONHCH_2NR_pR_p.

Las preparaciones de dichos derivados de profármacos se describen en diversas fuentes bibliográficas (los ejemplos son: Alexander y col., *J. Med. Chem*. 1988, 31, 318; Aligas-Martin y col., PCT WO0041531, página 30).

Las formas de profármacos de compuestos con carboxilo incluyen ésteres (-CO_2R_m), donde el grupo R_m corresponde a cualquier alcohol cuya liberación en el cuerpo mediante procesos enzimáticos o hidrolíticos estaría en niveles aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Otro profármaco derivado de una forma de ácido carboxílico de la divulgación puede ser un tipo de estructura de sal cuaternaria descrita por Bodor y col., *J*. Med. Chem. 1980, 23, 469.

Tal como se usan en la presente, los términos "vehículo" y "vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refieren a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra o formula un compuesto para su administración. Algunos ejemplos no limitantes de dicho tipo de vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen líquidos, tales como agua, solución salina y aceites; y sólidos, tales como goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y otros similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, saborizantes y colorantes. Otros ejemplos de vehículos farmacéuticos apropiados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* de E.W. Martin, que se incorpora aquí por completo a modo de referencia.

Tal como se usa en la presente, el término "tratar" se refiere a prevenir, detener o retardar el progreso o eliminar una enfermedad o condición en un sujeto. En una forma de realización, "tratar" se refiere a detener o retardar el progreso o eliminar una enfermedad o condición en un sujeto. En una forma de realización, "tratar" se refiere a reducir al menos una manifestación objetiva de una enfermedad o condición en un sujeto.

Tal como se usa en la presente, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para producir un efecto biológico que se desea.

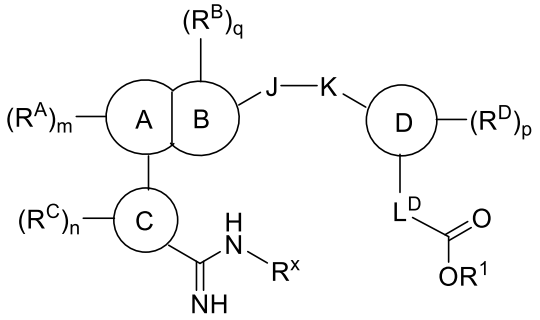
Tal como se usa en la presente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para producir un efecto terapéutico que se desea.

Tal como se usa en la presente, el término "inhibir" se refiere a disminuir en una cantidad o medida que se puede medir objetivamente. En diversas formas de realización, "inhibir" se refiere a disminuir en al menos un 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 95 por ciento en comparación con un control relevante. En una forma de realización, "inhibir" se refiere a disminuir el 100 por ciento, es decir, detener o eliminar.

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

Compuestos

La presente invención provee compuestos que tienen la estructura de fórmula (I), y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de esta:



(I);

donde:

el anillo (A) es arileno o heteroarileno;

el anillo (B) es arileno o heteroarileno;

el anillo (A) está fusionado al anillo (B) en dos y sólo dos posiciones adyacentes;

el anillo (C) es arilo o heteroarilo;

el anillo  es arilo o heteroarilo;

J representa –CH_2–, –NH–, –CH_2CH_2–, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, –SO_2–, –N(alquil)–, –CH(alquil)–, –CH(aril)–, –$C(alquil)_2$–, –CH(cicloalquil)–, o  ;

K representa una unión, –O–, –NH–, –C(O)–, –CH_2–, –S–, –S(O)–, –SO_2–, –N(alquil)–, –CH(alquil)–, o –CH(cicloalquil)–;

donde al menos uno de J y K es una unión, –C(O)–, –CH_2–, –CH_2CH_2–, –CH(alquil)–, o –CH(aril)–;

L^D representa –CH_2–, –CH_2CH_2–, –CF_2–, –CH(F)–, –CD_2–, –CH(D)–, –CH(OH)–, –CH(alquil)–, –CH(cicloalquil)–, –$CHNH_2$–, –CH(NH(alquil))–, –CH(NH(cicloalquil))–, o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi, (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)OH, –C(O)NH_2–, –$C(O)N(alquil)_2$–, –$CH_2C(O)OH$, –NO_2, –CH_2NH(alquilo opcionalmente sustituido), –$CH_2NH(Boc)$, –$CH_2N(Boc)$(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH((cicloalquil)alquilo), –$CH_2N(alquil)$(cicloalquilo), –$CH_2N(alquil)$((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo), –NH((heterocicloalquil)alquilo), –$N(alquil)_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo, –N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), –CH_2O(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido), –C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo), o –$CH_2N(alquilo)_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, –$CH_2C(O)OH$, –C(O)NH_2, –C(O)NH(cicloalquilo), –C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo), -$S(O)_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo, o tosilo, o alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo,

espiroheterocicloalquilo, o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido; o dos aparicións geminales de R^B tomadas junto con el átomo al que están unidas formas un espirocicloalquilo o un espiroheterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^C, independientemente para cada aparición, representa H, halo, -OH, ciano, o amino, o alcoxi, haloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido;

R^x es H o OH;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, $–NH_2$, -NH(Ac), -NH(alquilo), $-N(alquil)_2$, -NH(CO)(alquilo), $–CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)(alquilo)$, $–C(O)NH_2$, –C(O)OH, o –NHC(O)O(alquilo), o alquilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi, o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

m, n, p, y q son independientemente entre sí 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, en el compuesto de Fórmula (I):

el anillo  es arileno o heteroarileno;

el anillo  es arileno o heteroarileno;

el anillo  está fusionado al anillo  en dos y sólo dos posiciones adyacentes;

el anillo  es arilo o heteroarilo;

el anillo  es arilo;

J representa $–CH_2–$ o –C(O)–;

K representa –O–, –NH–, o un enlace;

L^D representa $–CH_2–$, –CH(OH)–, o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, alcoxi opcionalmente sustituido, o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido;

R^B, independientemente para cada ocurencia, representa H, oxo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, o heterocicloalquilo

R^C, independientemente para cada aparición, representa H, halo, -OH, o alcoxi;

R^x es H o OH;

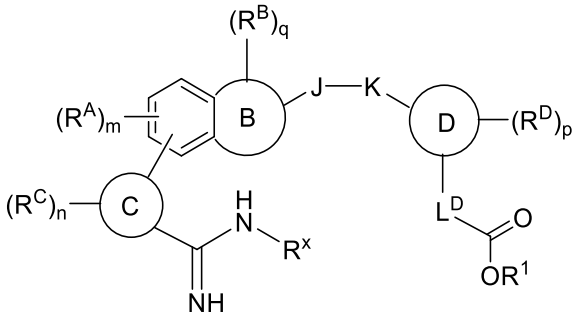
R^D, independientemente para cada aparición, representa H, o alquilo o alcoxi

opcionalmente sustituido;

R^1 representa H; y

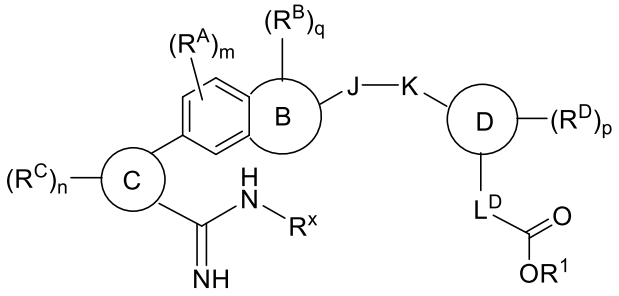
m, n, p, y q son independientemente entre sí 0, 1, o 2.

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



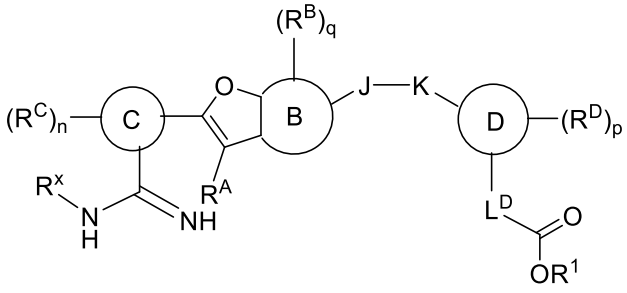
(Ia).

Por ejemplo, el compuesto puede tener la estructura de la Fórmula (Ia-1):



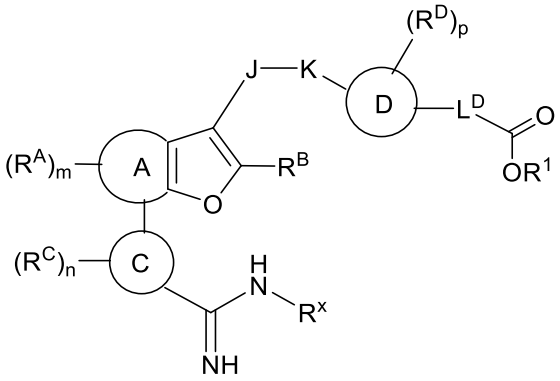
(Ia-1).

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



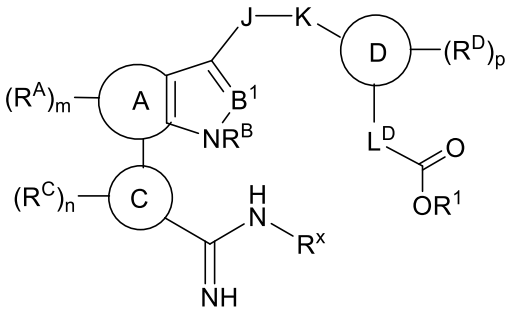
(Ib).

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



(Ic).

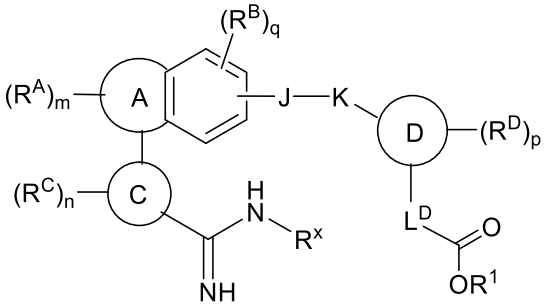
En formas de realización adicionales, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (Id):



(Id);

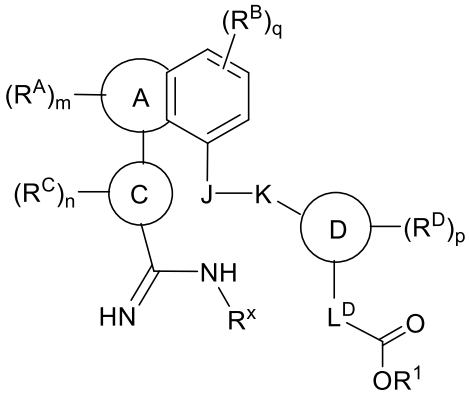
en donde B^1 representa N o CH.

En formas de realización adicionales, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (Ie):



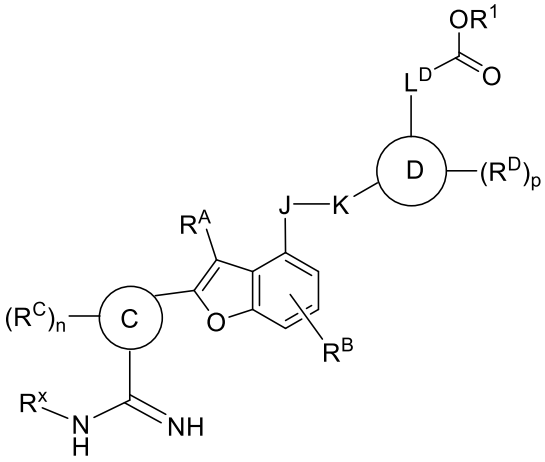
(Ie).

En formas de realización adicionales, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (If):

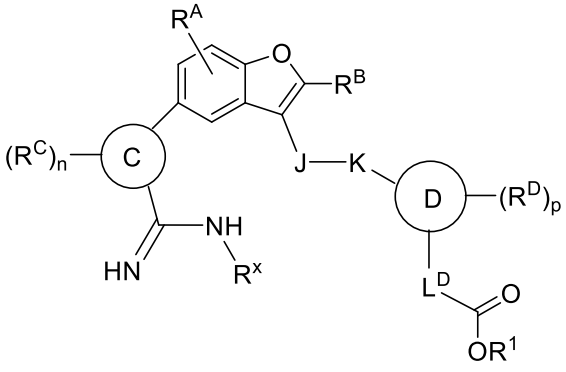


(If).

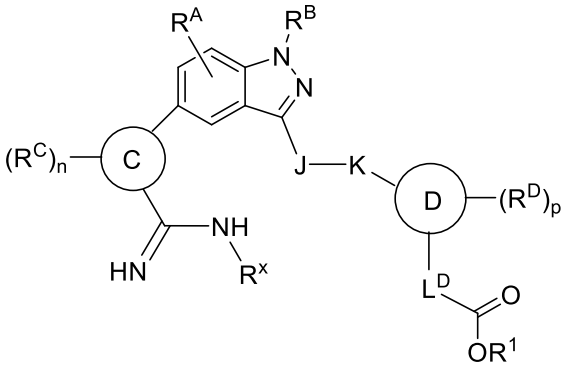
En formas de realización adicionales, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de cualquiera de las Fórmulas (Ig), (Ih), (Ij) y (Ik) ilustradas a continuación:



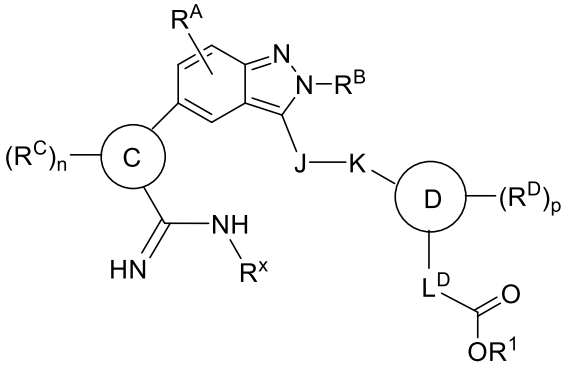
(Ig);



(Ih);



(Ij); o

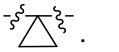


(Ik).

En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ij) o (Ik), en donde:

el anillo  es arilo o heteroarilo;

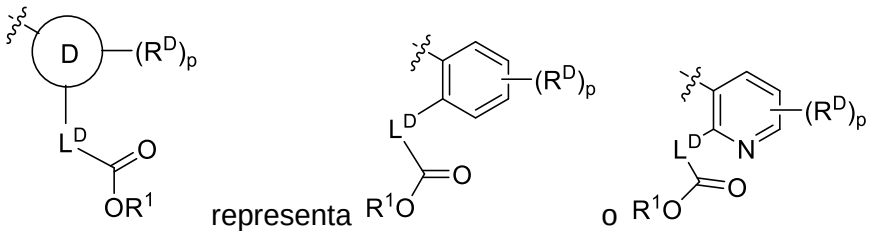
J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$,

–N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)– o  ;

K representa un enlace, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–,

–CH(alquilo)– o –CH(cicloalquilo)–;

en donde al menos uno de J y K es un enlace, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquilo)– o –CH(arilo)–;



representa o ;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–,

–CH(alquilo)–, –CH(cicloalquilo)–, –$CHNH_2$–, –CH(NH(alquilo))–, –CH(NH(cicloalquilo))– o un enlace;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido;

R^x es H u OH

R^A es H;

R^B es arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

R^C es alcoxi, hidroxi o halógeno;

R^D es H, alcoxi o alquilo opcionalmente sustituido; y

cada uno de n y p es independientemente 0 o 1.

En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ij) o (Ik), en donde R^A es H, n es 1 y p es 0. En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ij) o (Ik), en donde R^A es H, n es 1 y p es 0, R^C es hidroxi, halógeno o un C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, y R^B es C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 heterocicloalquilo, C_3-C_6 (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido.

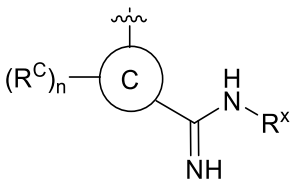
En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ij) o (Ik), en donde R^A es H, n es 0 y p es 1. En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ij) o (Ik), en donde R^A es H, n es 0 y p es 1, R^D es C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, y R^B es C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 heterocicloalquilo, C_3-C_6 (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (Ij) o (Ik): J es -CH_2- y K es -O-; L^D es -CH_2-; R^1 es H; y R^x es H;

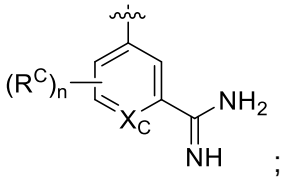
En cualquiera de las formas de realización anteriores, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ij).

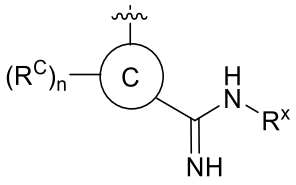
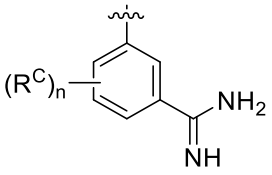
En cualquiera de las formas de realización anteriores, el anillo 

puede representar un arilo o heteroarilo de 6 miembros.

Por ejemplo, en ciertas formas de realización, 

representa


; y X_C representa CH o N. En formas de realización adicionales,

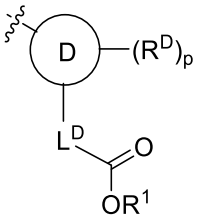
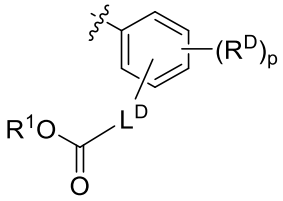

representa 
.

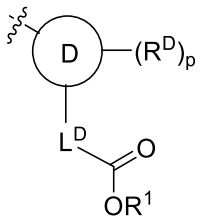
En ciertas formas de realización, R^C representa H. Alternativamente, R^C puede representar alcoxi (por ejemplo, metoxi).

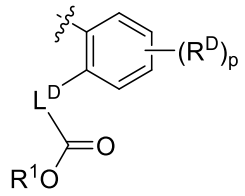
En ciertas formas de realización, J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)– o 
.

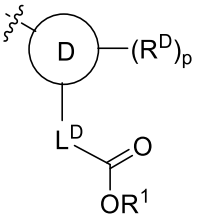
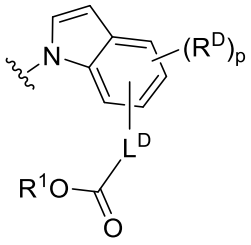
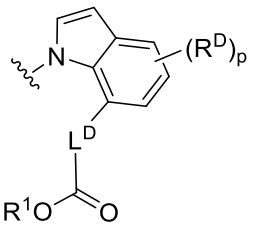
En ciertas formas de realización, –J–K– representa $–CH_2$-O– o –C(O)-NH–.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, el anillo 
puede representar arilo.

Por ejemplo, en ciertas formas de realización, 
representa 
.

Más específicamente, en algunas formas de realización, 

representa  .

En ciertas formas de realización, el anillo  es heteroarilo bicíclico. Por ejemplo, en algunas formas de realización,  representa  , por ejemplo,  .

En ciertas formas de realización, cada uno de m, n, p y q es independientemente 0 o 1.

En ciertas formas de realización, R^1 es H.

En ciertas formas de realización, L^D representa $–CH_2–$ o un enlace. Preferentemente, L^D representa $–CH_2–$.

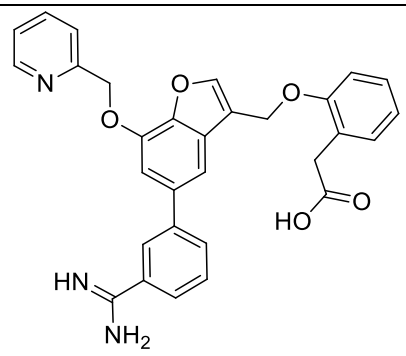
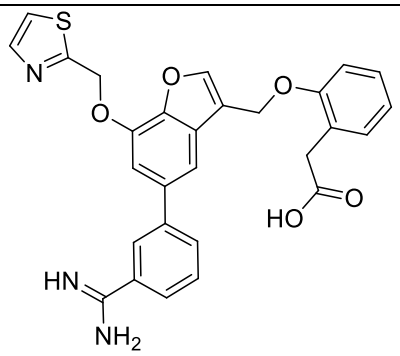
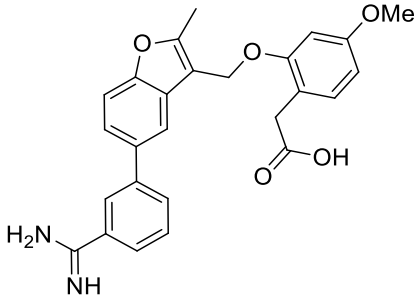
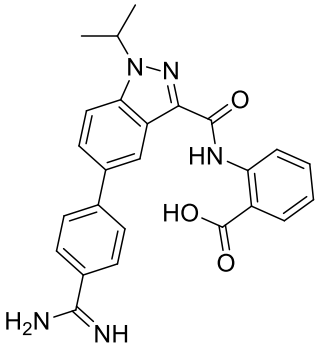
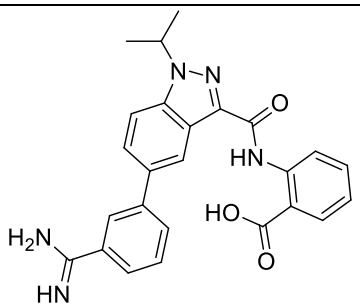
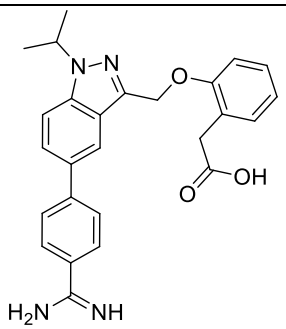
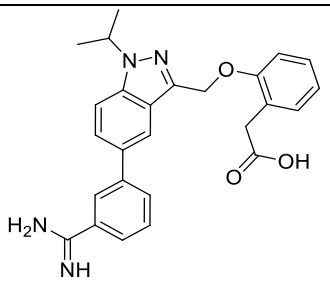
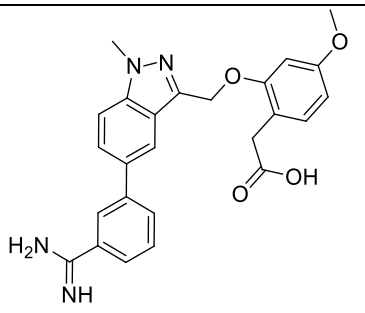
En ciertas formas de realización, R^D, independientemente para cada aparición, representa H, alquilo o alcoxi. Preferentemente, R^D representa H.

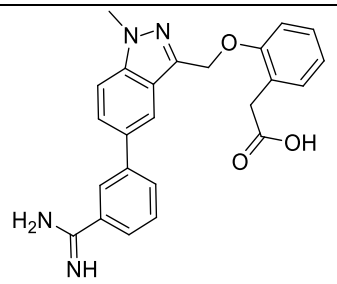
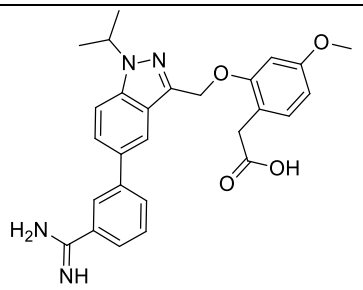
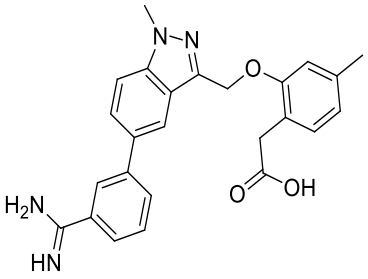
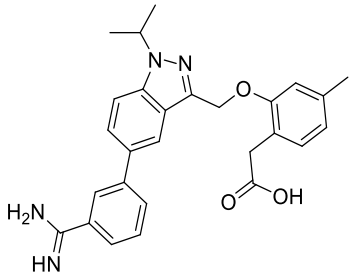
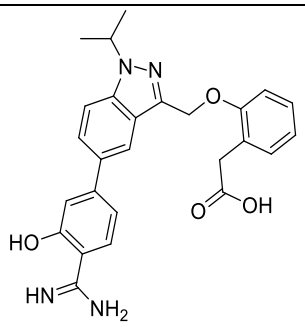
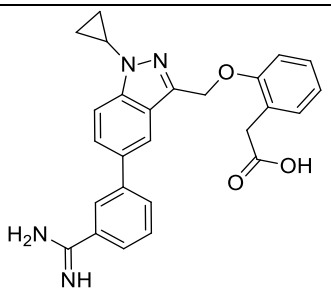
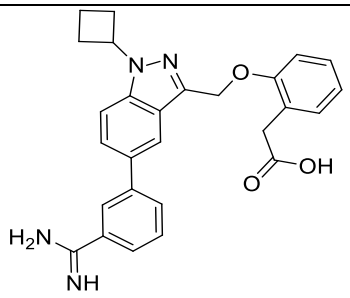
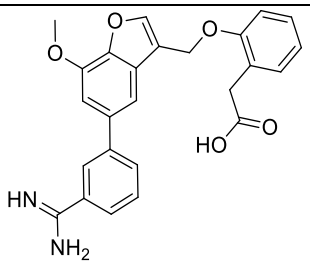
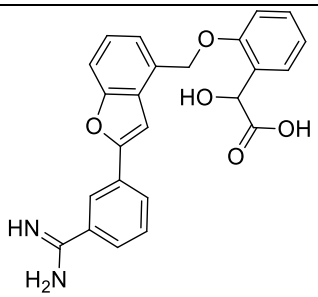
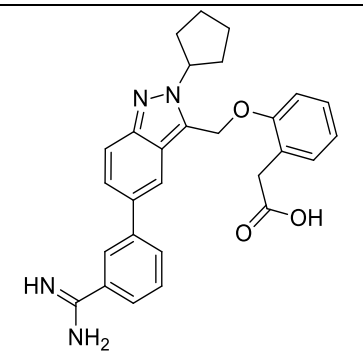
En ciertas formas de realización, R^B, independientemente para cada aparición, representa H, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo o heterocicloalquilo. En ciertas formas de realización, dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^B puede representar H. Alternativamente, R^B, independientemente para cada aparición, puede representar alquilo o cicloalquilo.

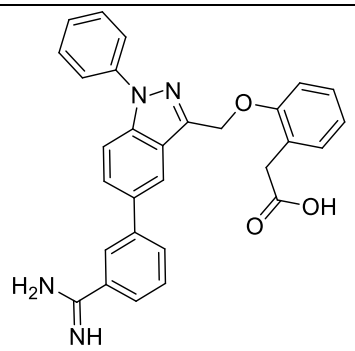
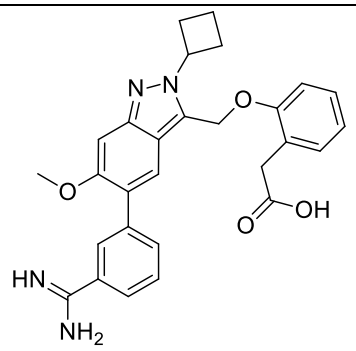
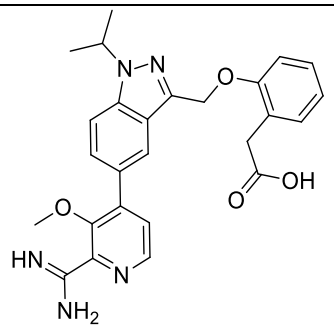
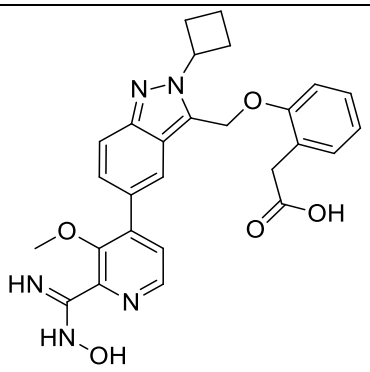
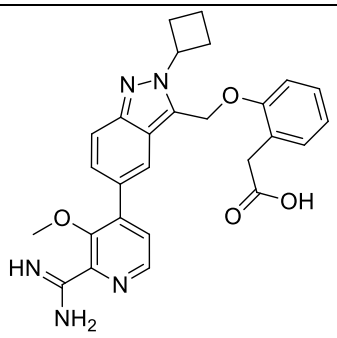
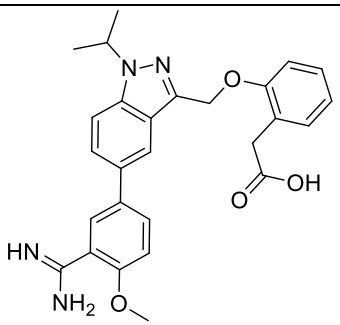
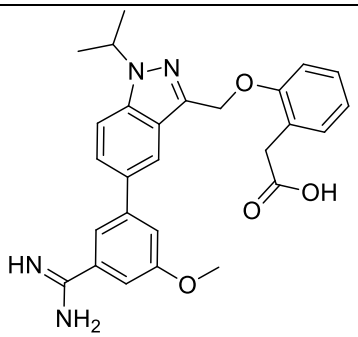
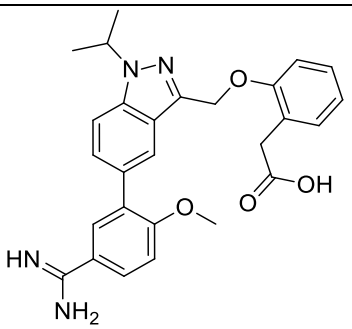
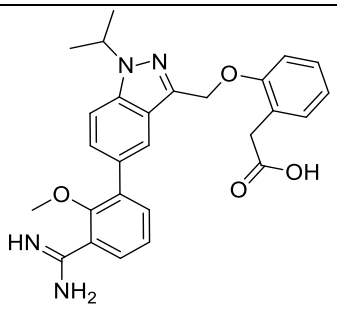
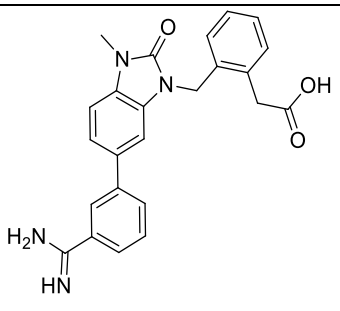
En ciertas formas de realización, R^A, independientemente para cada aparición, representa H, alcoxi opcionalmente sustituido o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^A representa H.

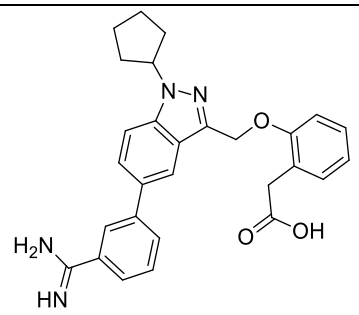
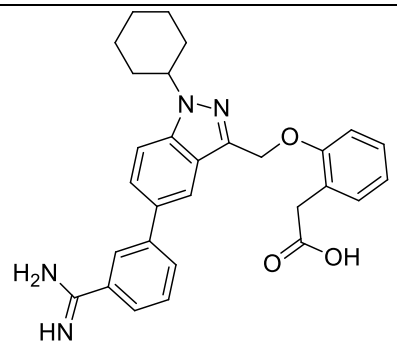
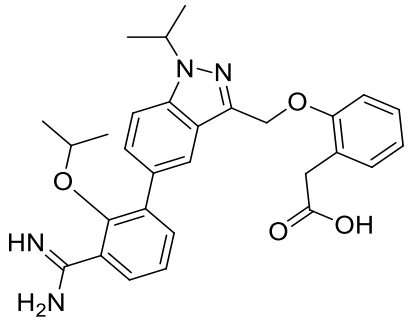
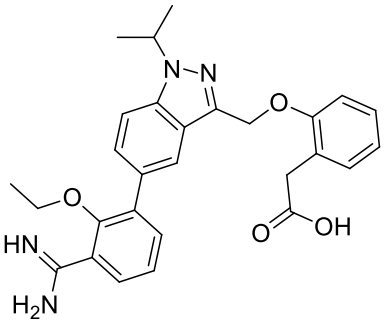
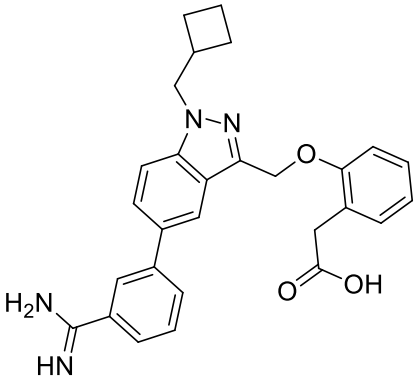
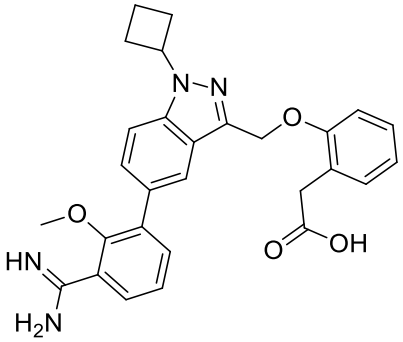
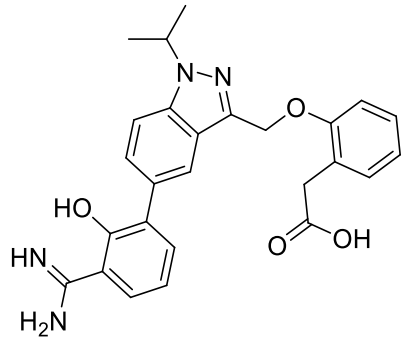
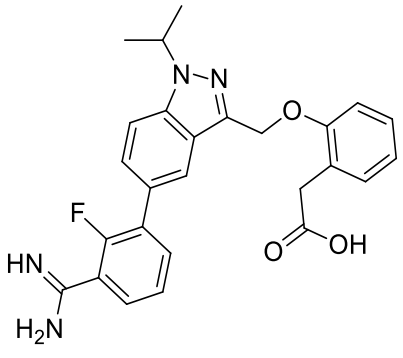
En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona

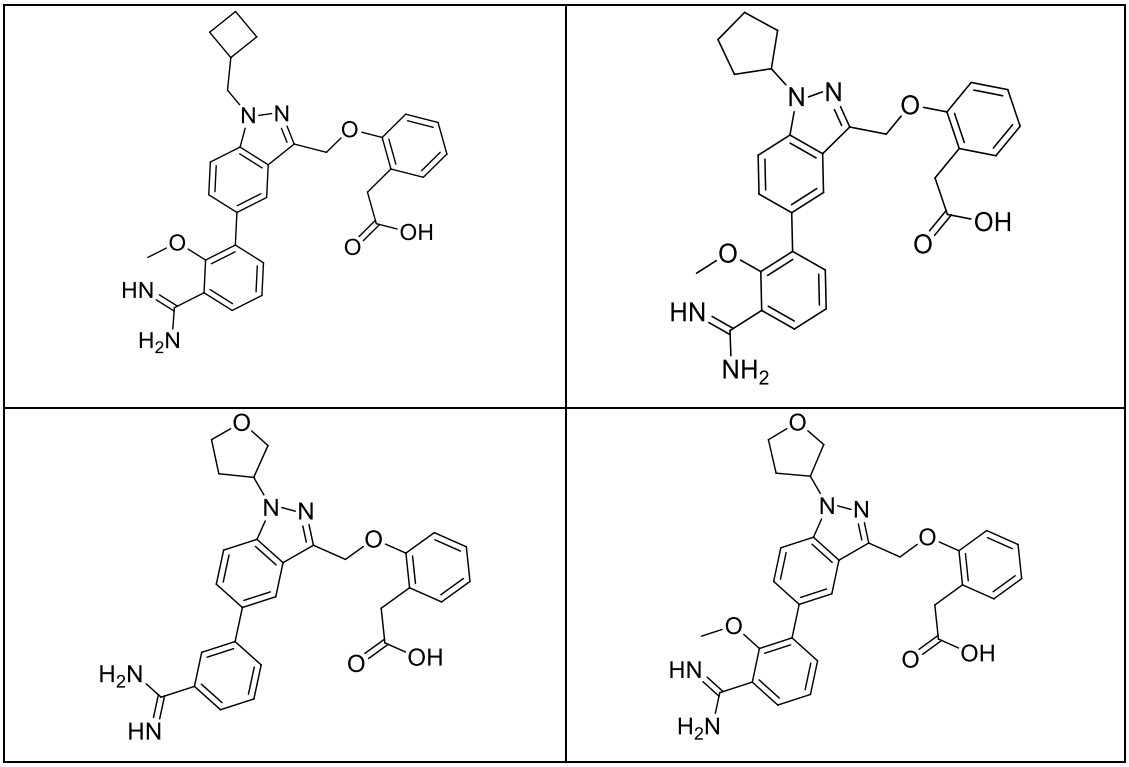
de la siguiente tabla de compuestos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos:

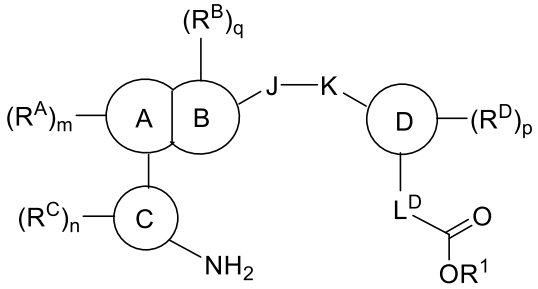
	
	
	
	
	



.

La presente invención también proporciona compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II), y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos:



(II);

en donde:

el anillo (A) es arileno o heteroarileno;

el anillo (B) es arileno o heteroarileno;

el anillo (A) está fusionado al anillo (B) en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo (C) es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo (A) es arilo o heteroarilo;

el anillo  es arilo o heteroarilo;

J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$,

–N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)– o  ;

K representa un enlace, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–,

–CH(alquilo)– o –CH(cicloalquilo)–;

en donde al menos uno de J y K es un enlace, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquilo)– o –CH(arilo)–;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–,

–CH(alquilo)–, –CH(cicloalquilo)–, $–CHNH_2–$, –CH(NH(alquilo))–, –CH(NH(cicloalquilo))– o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi, (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)OH, $–C(O)NH_2–$, $–C(O)N(alquilo)_2–$, $–CH_2C(O)OH$, $–NO_2$, $–CH_2NH$(alquilo opcionalmente sustituido), $–CH_2NH$(Boc), $–CH_2N$(Boc)(alquilo opcionalmente sustituido), $–CH_2NH$((cicloalquil)alquilo), $–CH_2N$(alquil)(cicloalquilo), $–CH_2N$(alquil)((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo), –NH((heterocicloalquil)alquilo), $–N(alquilo)_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo, –N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), $–CH_2O$(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido), –C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo) o $–CH_2N(alquilo)_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, $–CH_2C(O)OH$, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(cicloalquilo),

–C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo), -$S(O)_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo o tosilo, o es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido; o dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^C, independientemente para cada aparición, representa H, halo, -OH, ciano o amino, o es alcoxi, haloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, $–NH_2$, -NH(Ac), -NH(alquilo), -$N(alquilo)_2$, -NH(CO)(alquilo), $–CH_2NH_2$, -CH_2NHC(O)(alquilo), $–C(O)NH_2$, –C(O)OH o –NHC(O)O(alquilo), o es alquilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

cada uno de m, n, p y q es independientemente 0, 1 o 2.

En ciertas formas de realización, en el compuesto de la Fórmula (II):

el anillo  es arileno o heteroarileno;

el anillo  es arileno o heteroarileno;

el anillo  está fusionado al anillo  en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo  es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo  es arilo o heteroarilo;

el anillo  es arilo;

J representa $–CH_2–$ o –C(O)–;

K representa –O– o –NH–;

L^D representa $–CH_2–$ o –CH(alquilo)–;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, ciano, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aminoalquilo

opcionalmente sustituido, -C(O)NH_2 o –NH((cicloalquil)alquilo);

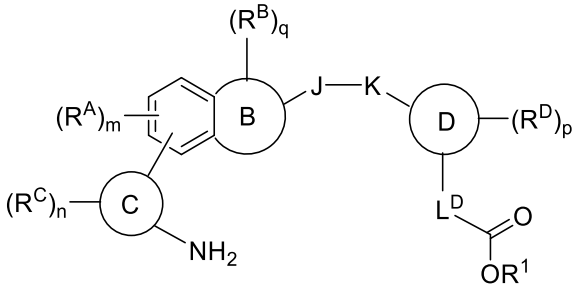
R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, alcoxialquilo o haloalquilo, o es alquilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, espirocicloalquilo, heterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido;

R^C, independientemente para cada aparición, representa H o halo, o es alcoxi o alquilo opcionalmente sustituido;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, ciano o –C(O)OH, o es alquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi o haloalquilo opcionalmente sustituido;

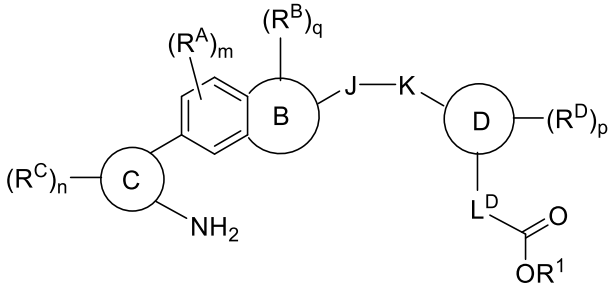
R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura de la Fórmula (IIa):



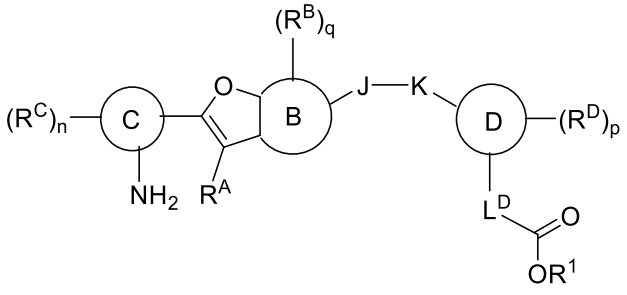
(IIa).

Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (II) puede tener la estructura de la Fórmula (IIa-1):



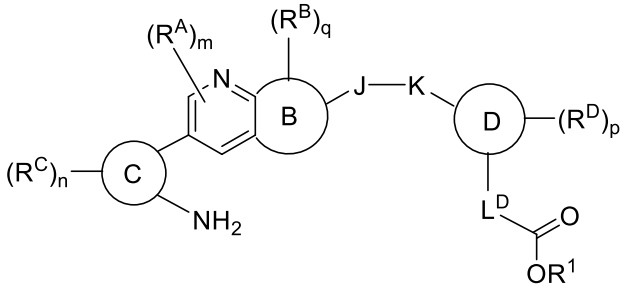
(IIa-1).

En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura de la Fórmula (IIb):



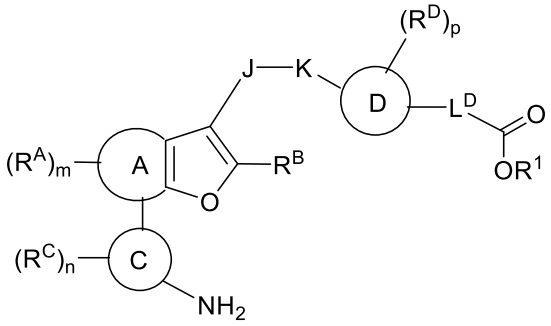
(IIb).

En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura de la Fórmula (IIc):



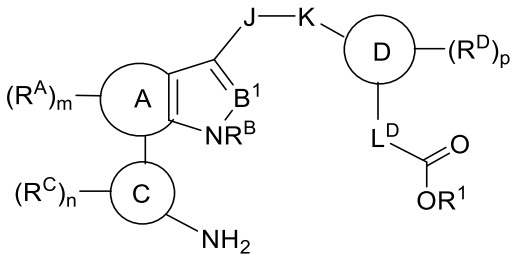
(IIc).

En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura de la Fórmula (IId):



(IId).

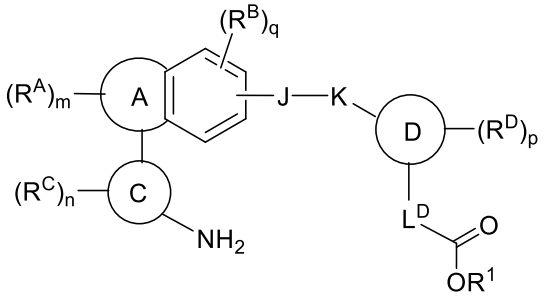
En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura de la Fórmula (IIe):



(IIe);

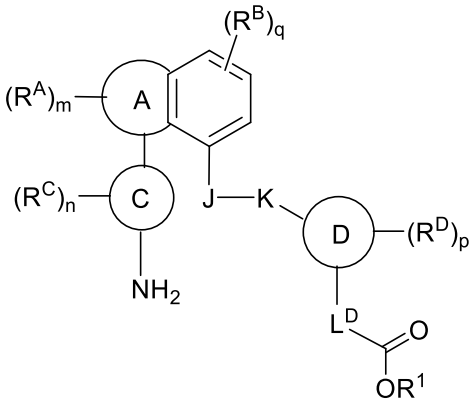
en donde B^1 representa N o CH.

En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura de la Fórmula (IIf):



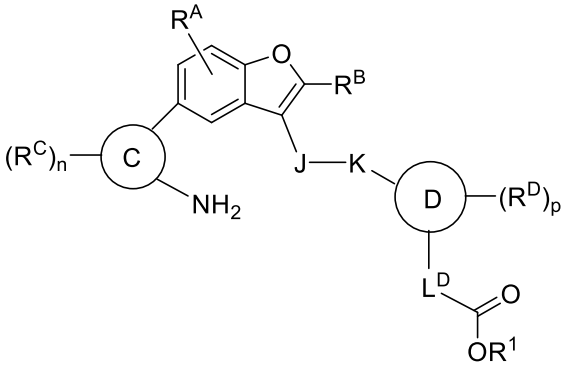
(IIf).

Por ejemplo, el compuesto puede tener la estructura de la Fórmula (IIf-1):

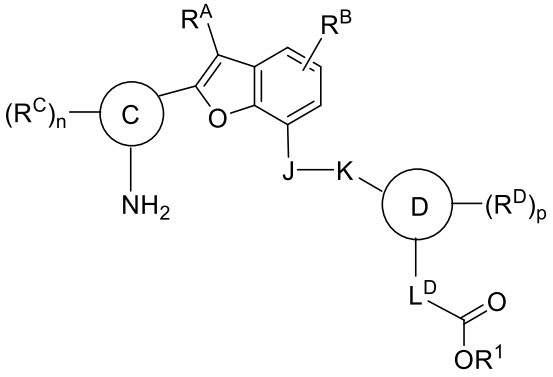


(IIf-1).

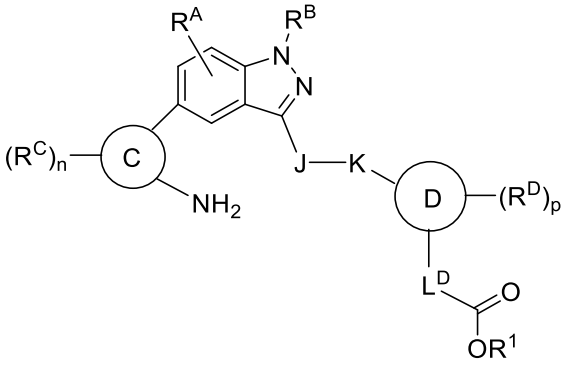
En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura de la Fórmula (IIg), (IIh), (IIj), (IIk), (IIm), (IIn) o (IIo):



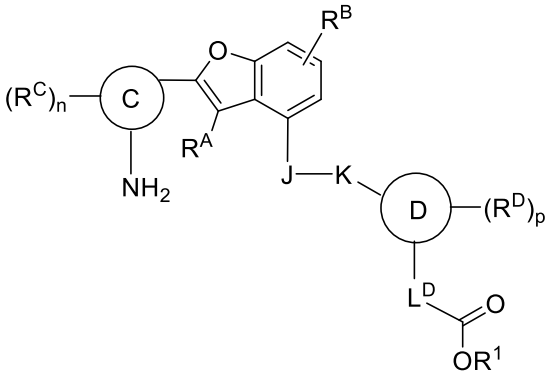
(IIg);



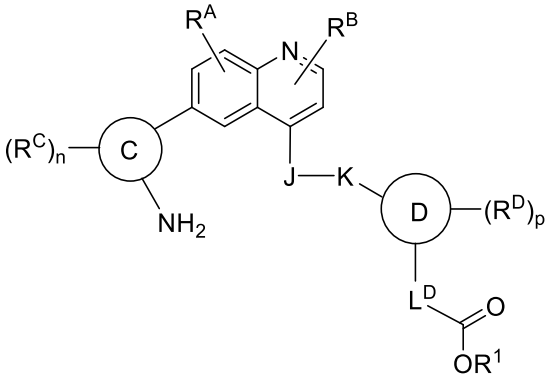
(IIh);



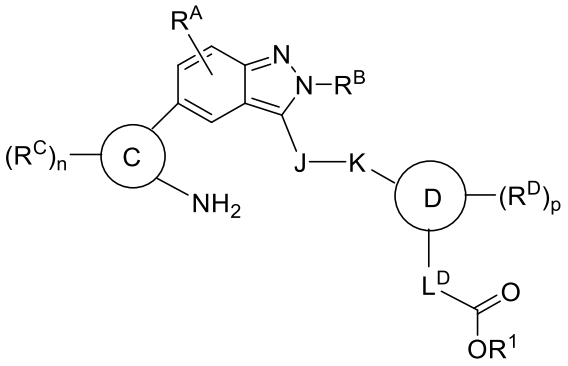
(IIj);



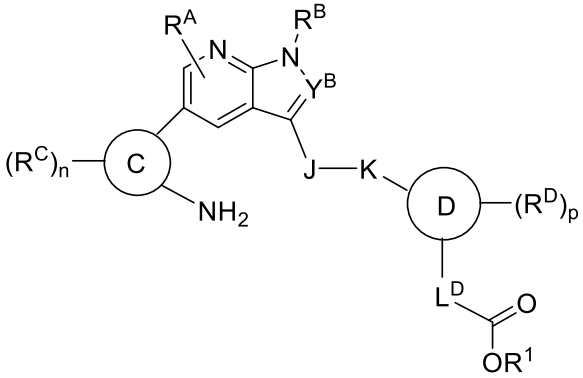
(IIk);



(IIm);



(IIn); o

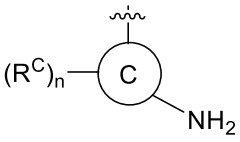
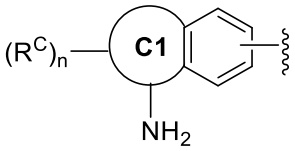
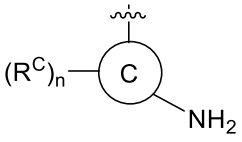
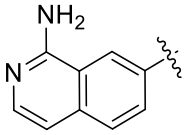
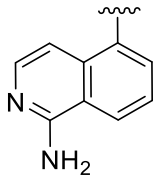


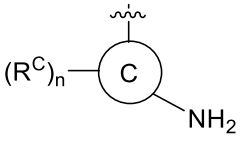
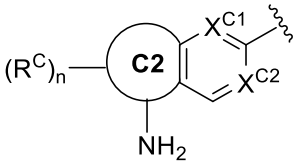
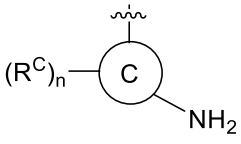
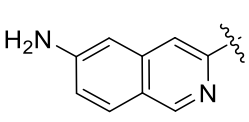
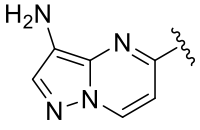
(IIo);

en donde Y^B es H o CH.

En algunas formas de realización, el anillo  es un sistema de anillos

bicíclicos, donde el anillo unido al anillo A es arilo. Alternativamente, el anillo C puede ser un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo A es heteroarilo.

En ciertas formas de realización,  representa  , en donde el anillo C1 representa arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. En ciertas formas de realización, el anillo C1 representa heteroarilo, por ejemplo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. En formas de realización de ejemplo,  representa  o  .

Alternativamente,  puede representar  , en donde el anillo C2 representa arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; y cada uno de X^{C1} y X^{C2} representa independientemente CH o N. En ciertas formas de realización de este tipo, el anillo C2 representa arilo o heteroarilo. En formas de realización de ejemplo,  representa  o  .

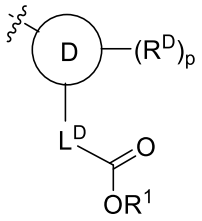
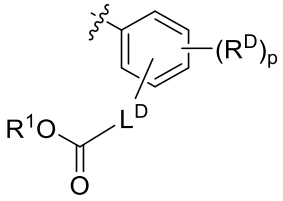
En ciertas formas de realización, R^C representa H. Alternativamente, R^C,

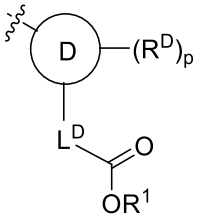
independientemente para cada aparición, representa alcoxi (por ejemplo, metoxi) o alquilo (por ejemplo, metilo).

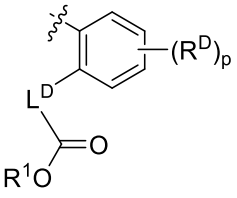
En ciertas formas de realización, J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)– o  .

En ciertas formas de realización, –J–K– representa $–CH_2$-O– o –C(O)-NH–.

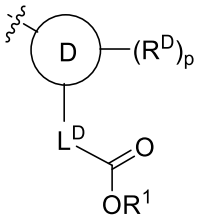
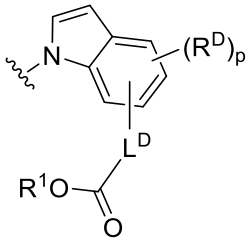
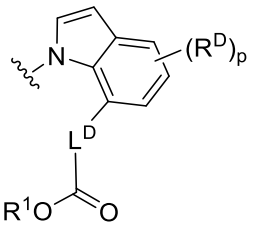
En cualquiera de las formas de realización anteriores, el anillo  puede representar arilo.

Por ejemplo, en ciertas formas de realización,  representa  .

Más específicamente, en algunas formas de realización, 

representa  .

En ciertas formas de realización, el anillo  es heteroarilo bicíclico. Por

ejemplo, en algunas formas de realización,  representa  , por ejemplo,  .

En ciertas formas de realización, cada uno de m, n, p y q es independientemente 0 o 1.

En ciertas formas de realización, R^1 es H.

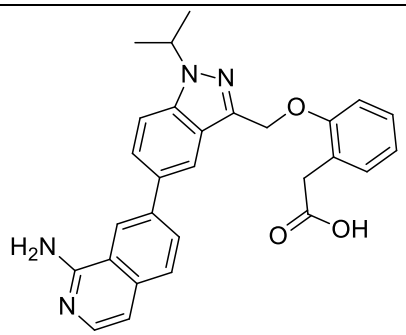
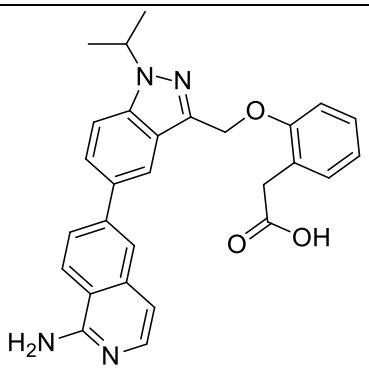
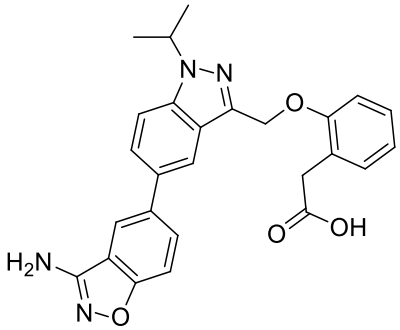
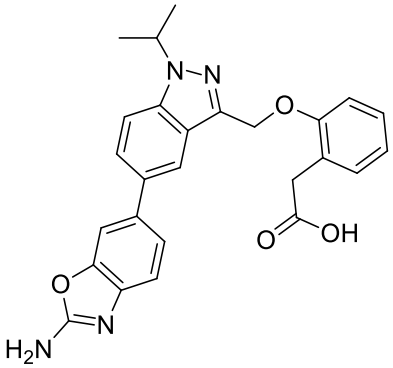
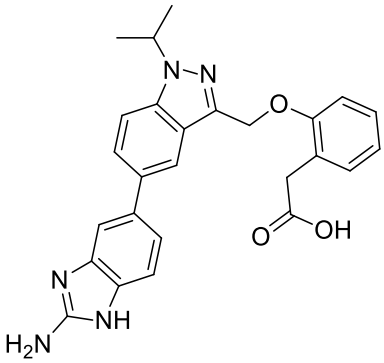
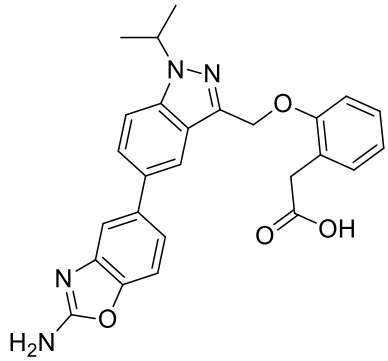
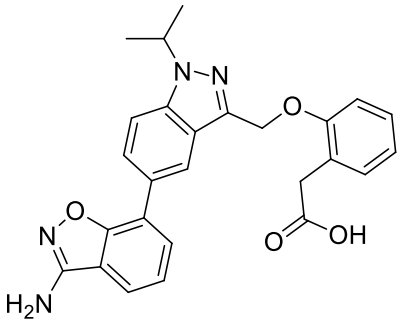
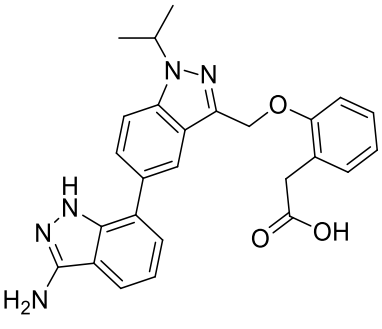
En ciertas formas de realización, L^D representa $–CH_2–$ o –CH(alquilo)– (por ejemplo, –CH(metilo)–). Preferentemente, L^D representa $–CH_2–$.

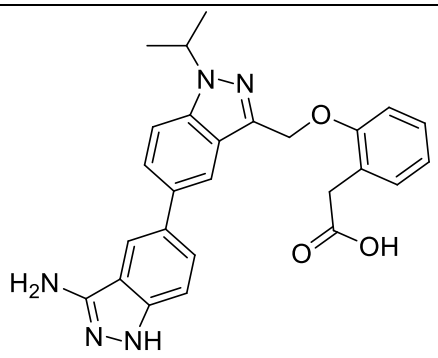
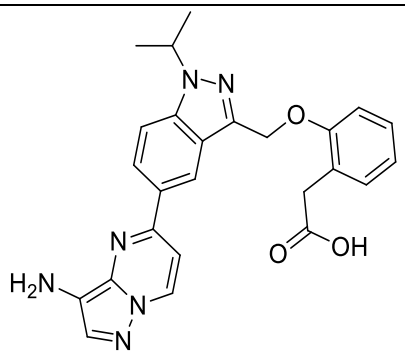
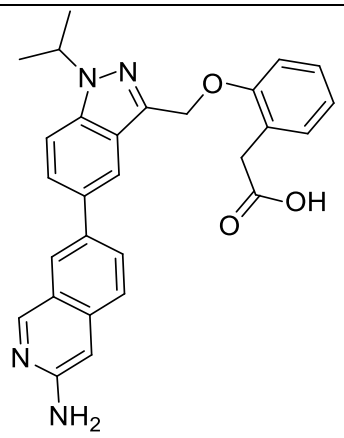
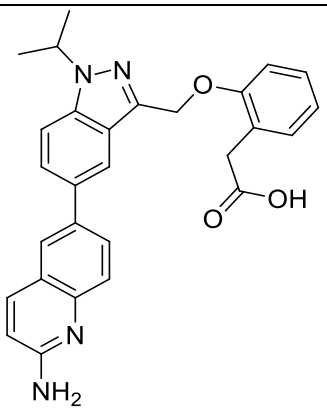
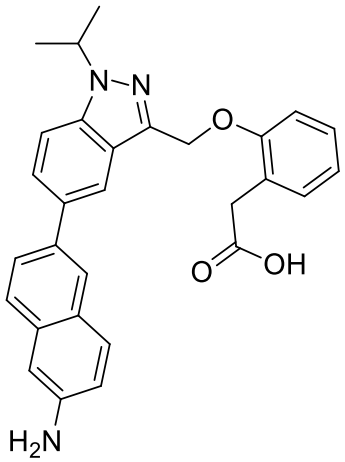
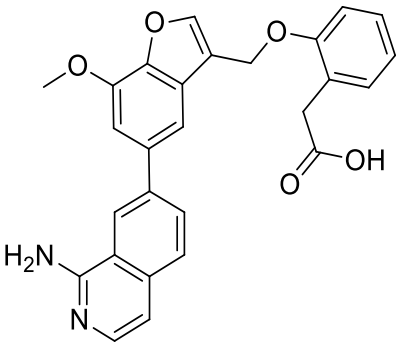
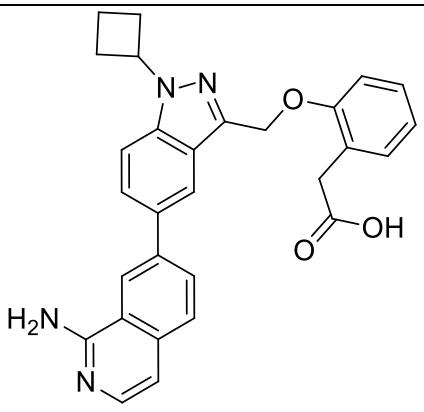
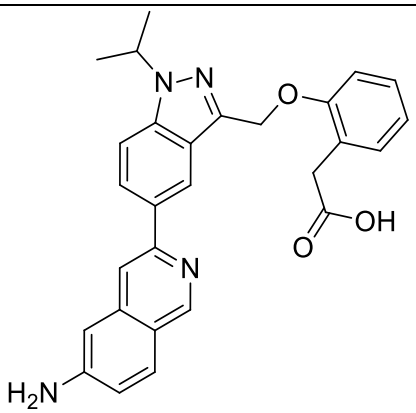
En ciertas formas de realización, R^D, independientemente para cada aparición, representa H, alquilo o alcoxi. Preferentemente, R^D representa H.

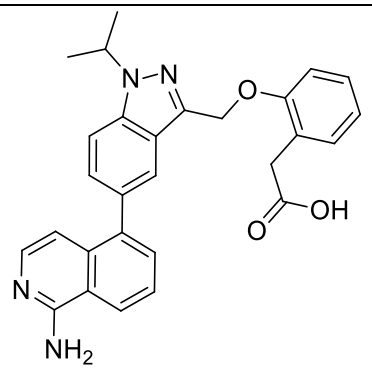
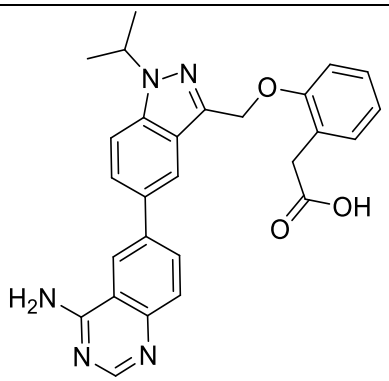
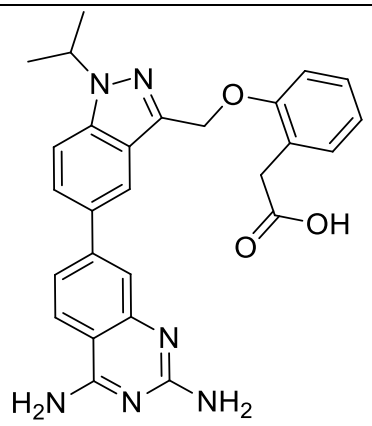
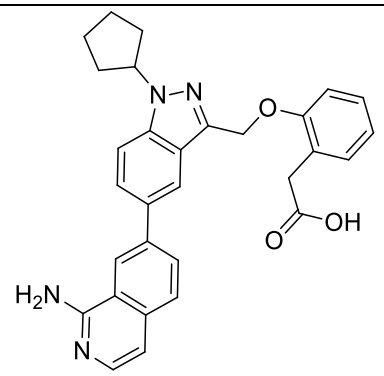
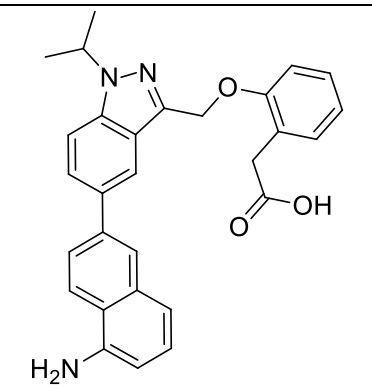
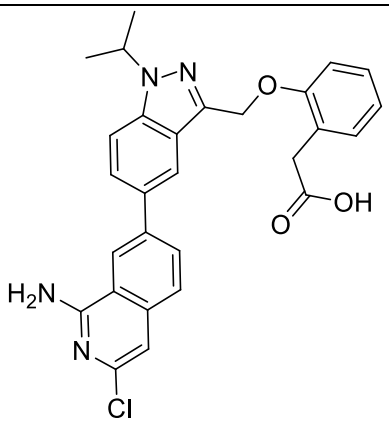
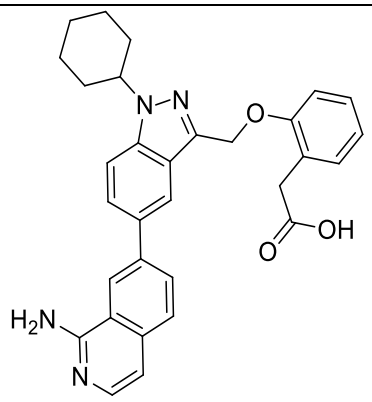
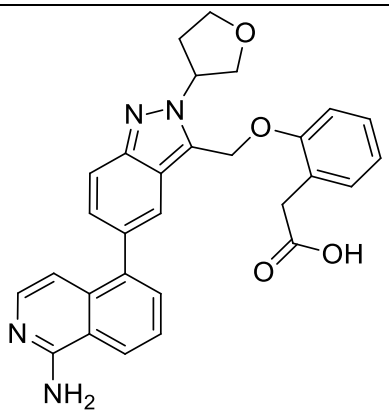
En ciertas formas de realización, R^B, independientemente para cada aparición, representa H, alcoxialquilo o haloalquilo, o es alquilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^B, independientemente para cada aparición, puede representar alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, heterocicloalquilo sustituido con alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo. En ciertas formas de realización, R^B puede representar alquilo no sustituido.

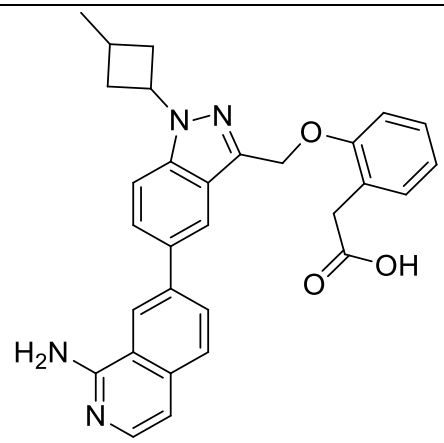
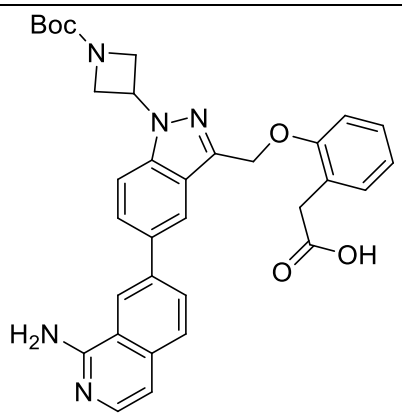
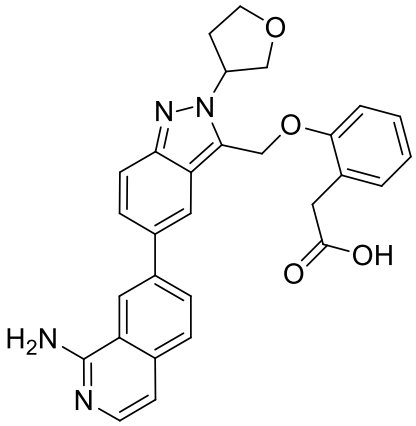
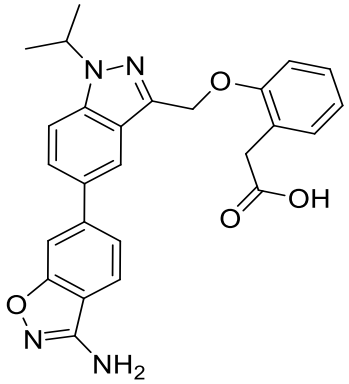
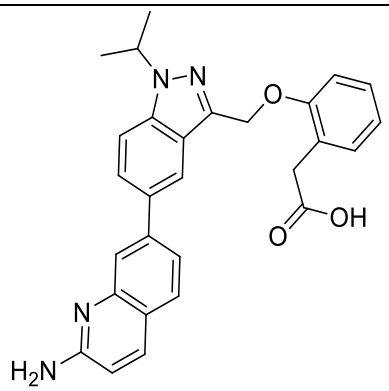
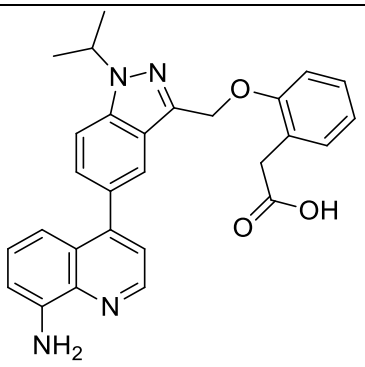
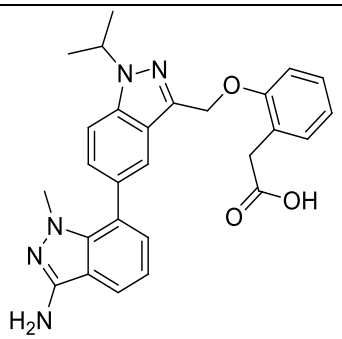
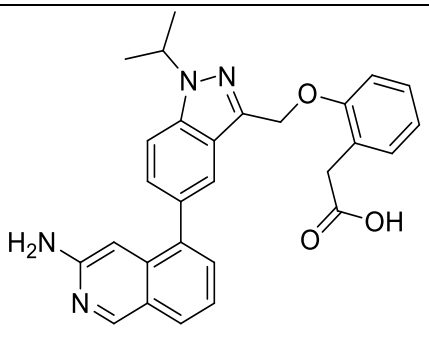
En ciertas formas de realización, R^A, independientemente para cada aparición, representa H, ciano, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o –NH((cicloalquil)alquilo). En algunas formas de realización, R^A representa H.

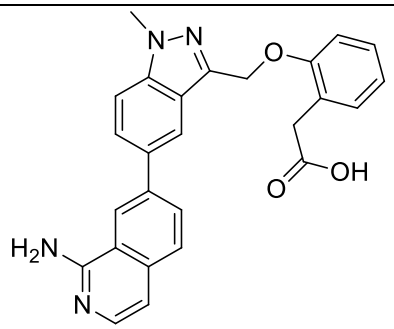
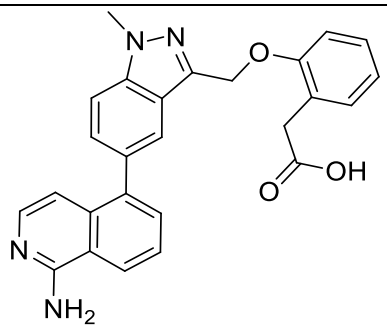
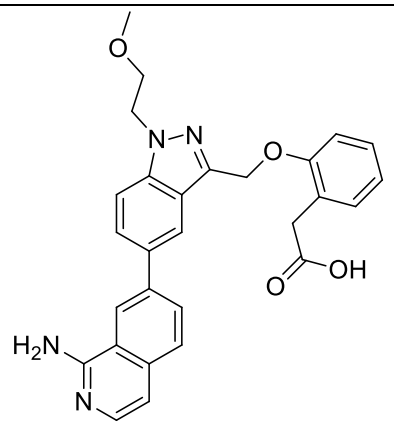
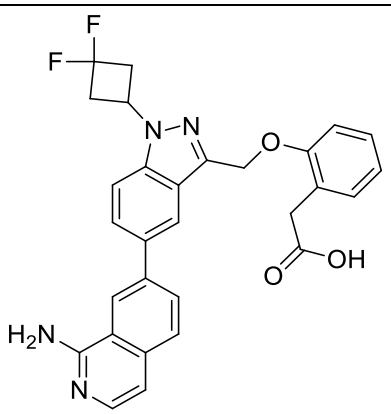
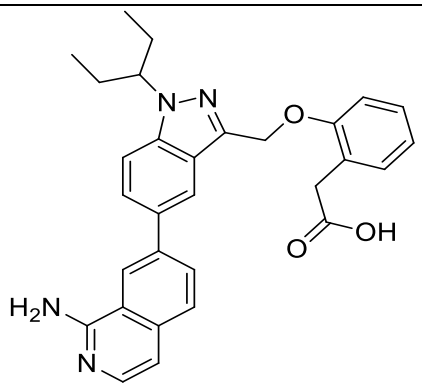
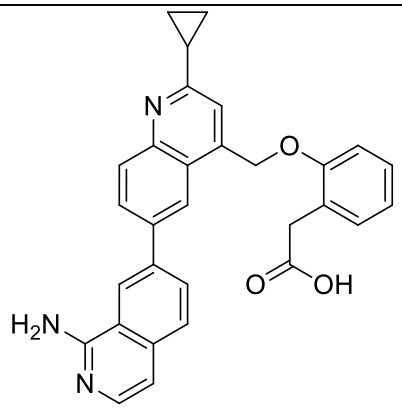
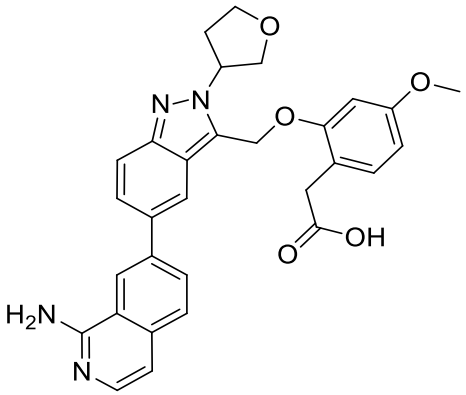
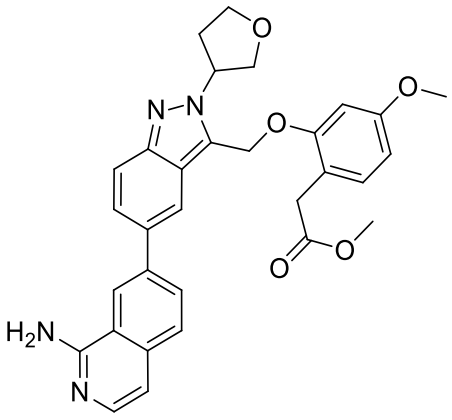
En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (II) se selecciona de la siguiente tabla de compuestos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos:

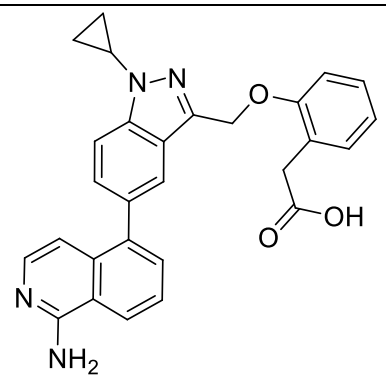
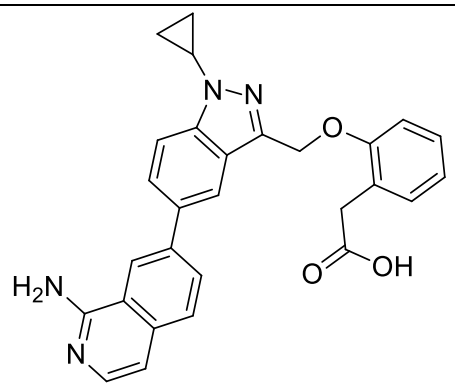
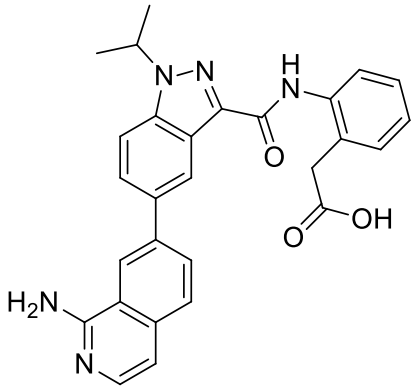
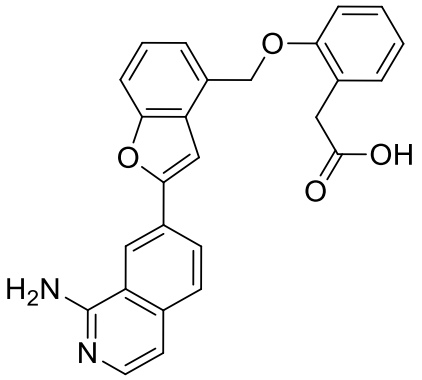
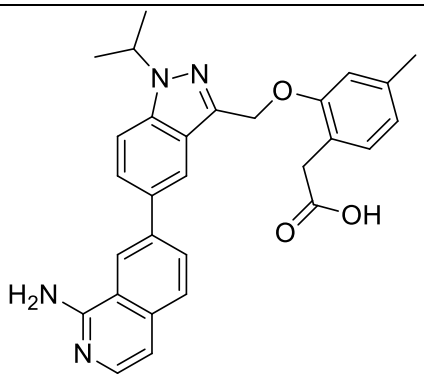
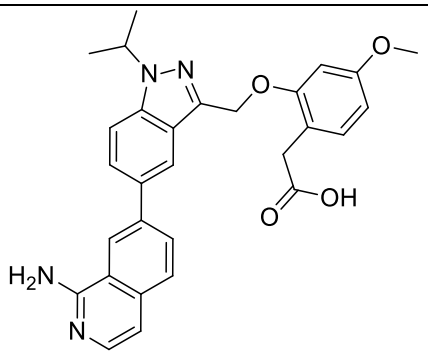
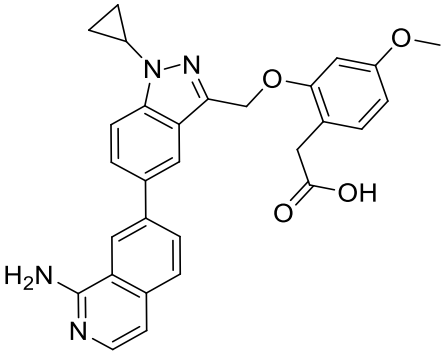
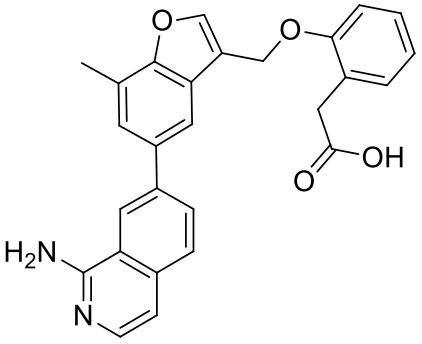
	
	
	
	

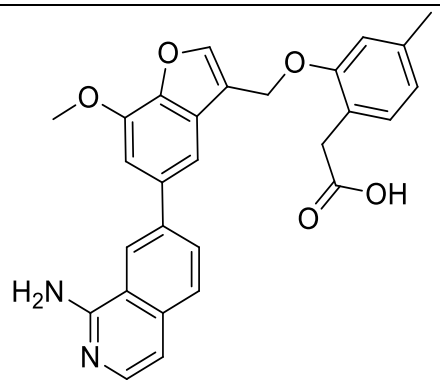
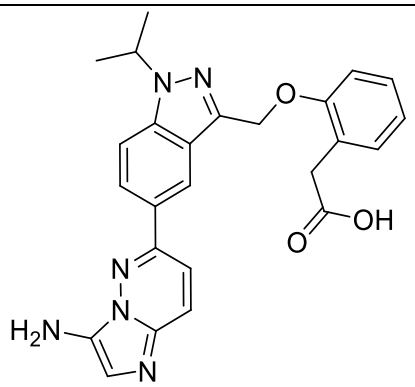
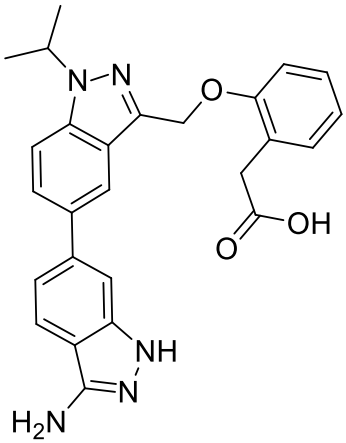
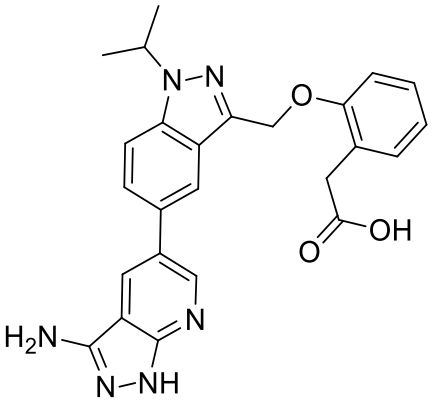
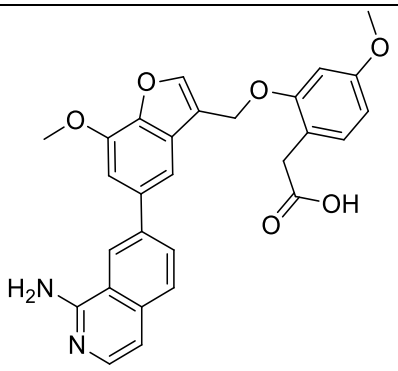
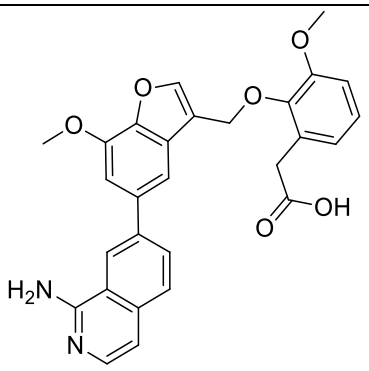
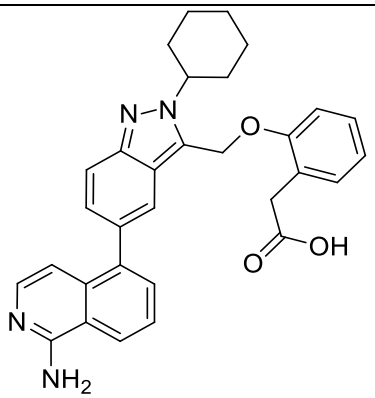
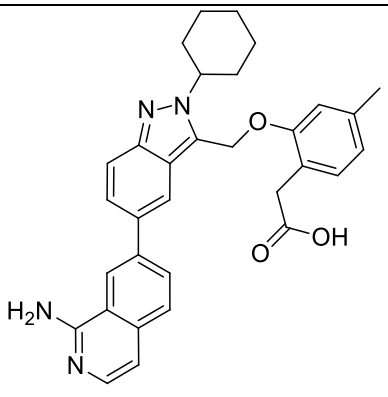
	
	
	
	

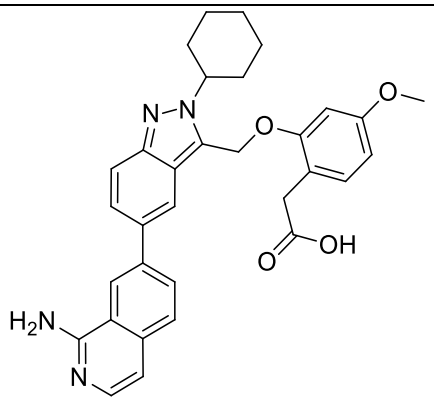
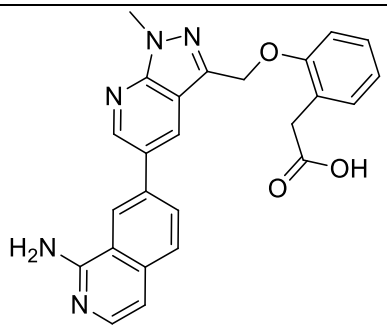
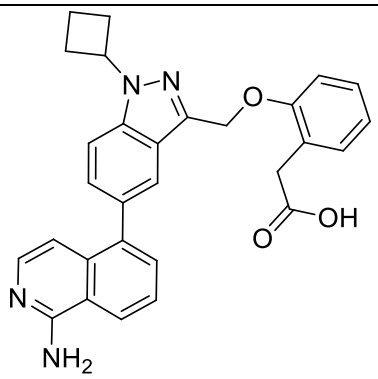
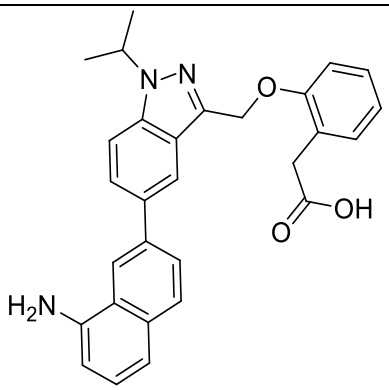
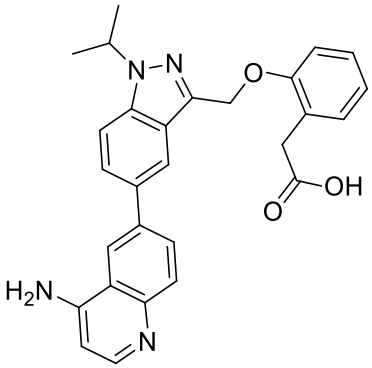
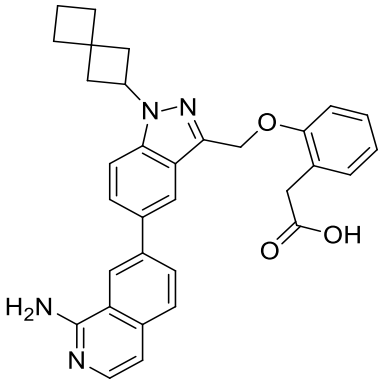
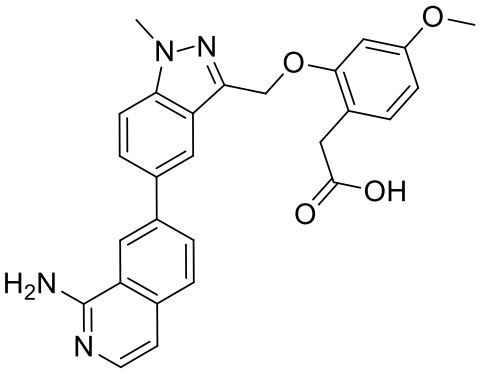
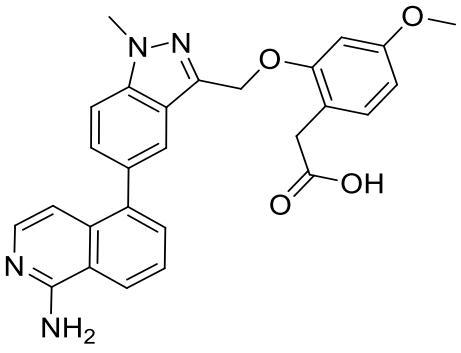
	
	
	
	

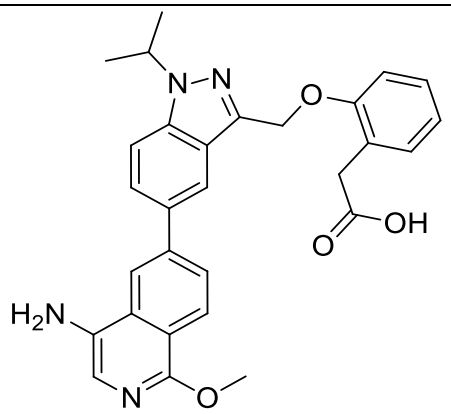
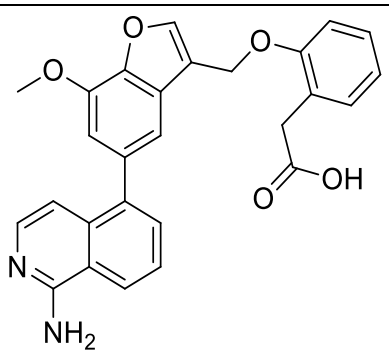
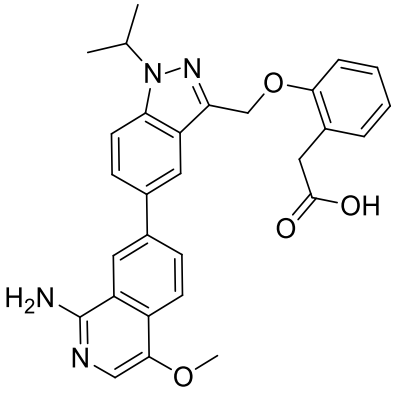
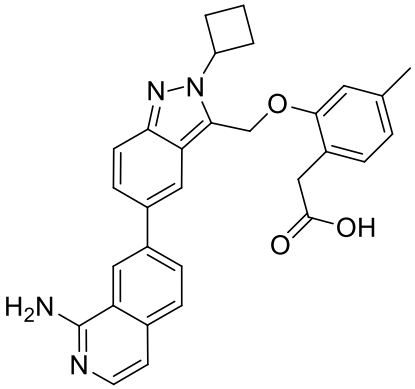
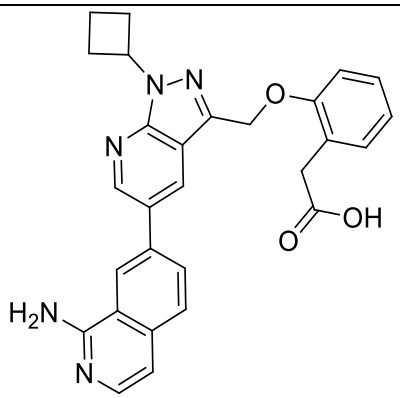
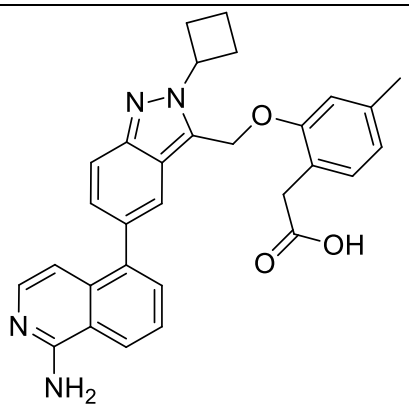
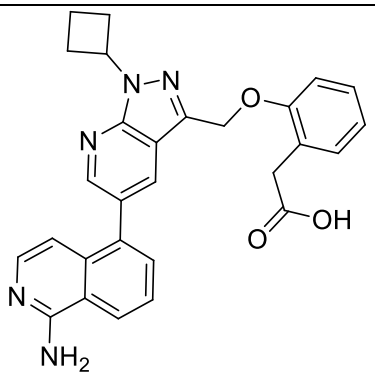
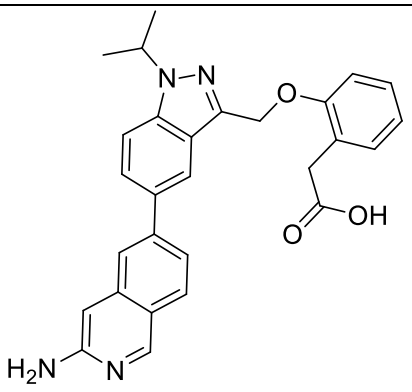
	
	
	
	

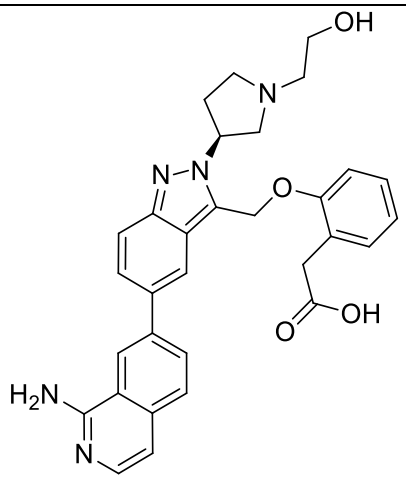
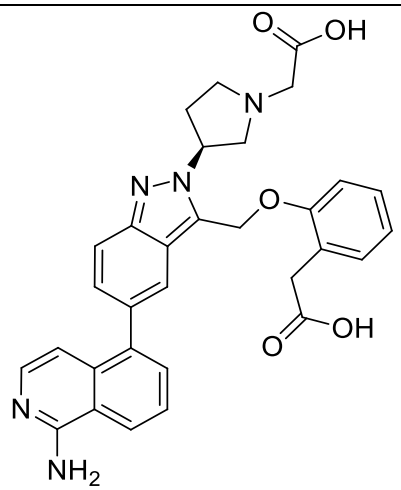
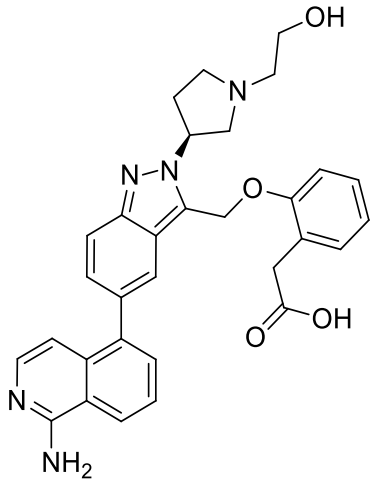
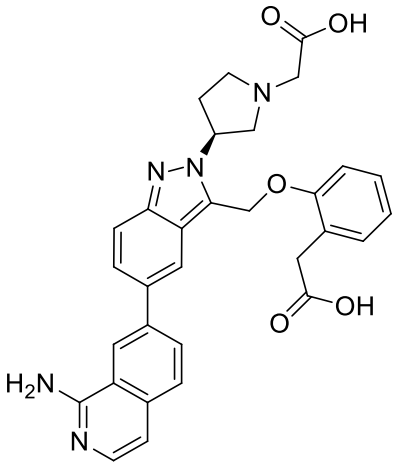
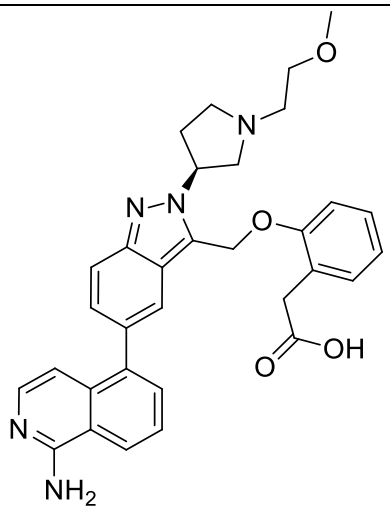
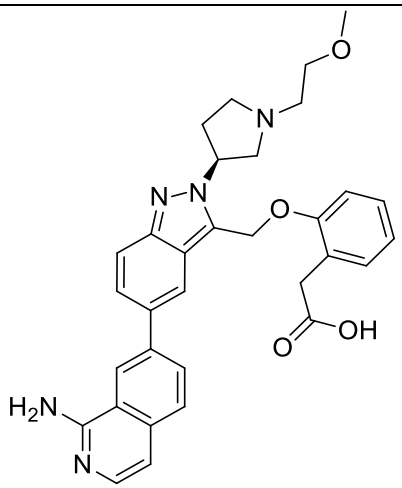
	
	
	
	

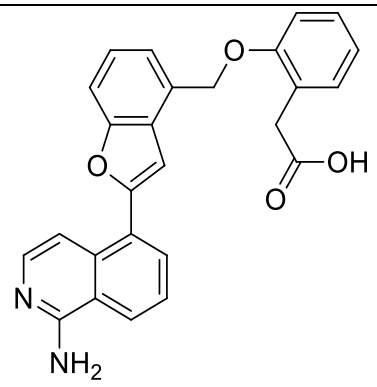
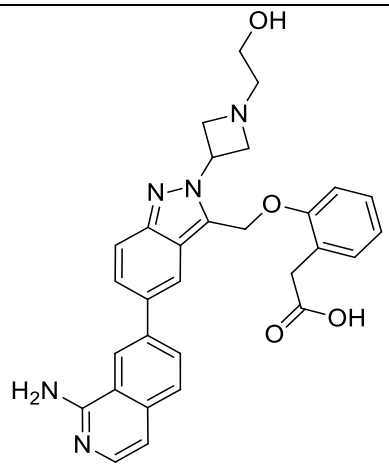
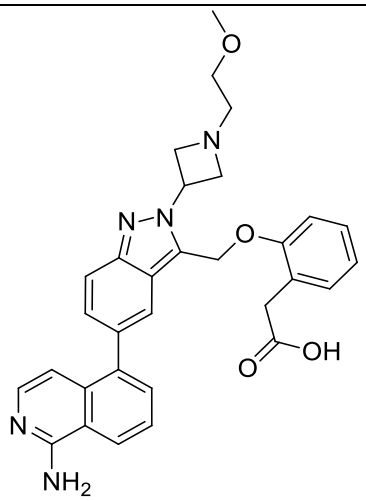
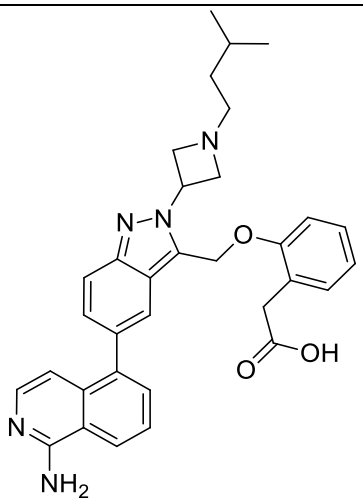
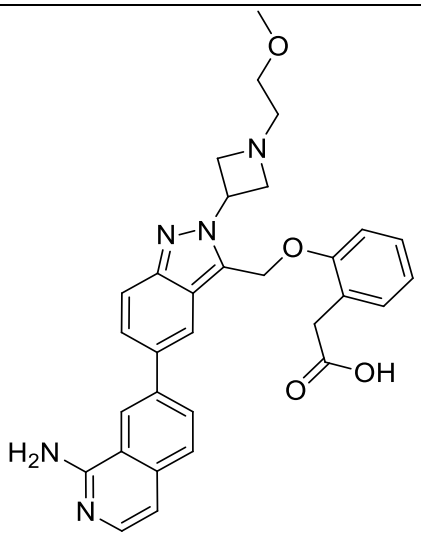
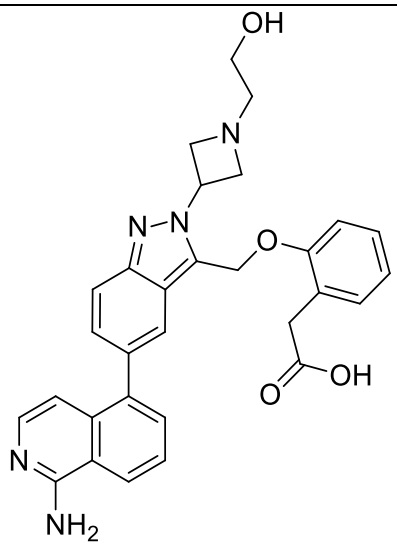
	
	
	
	

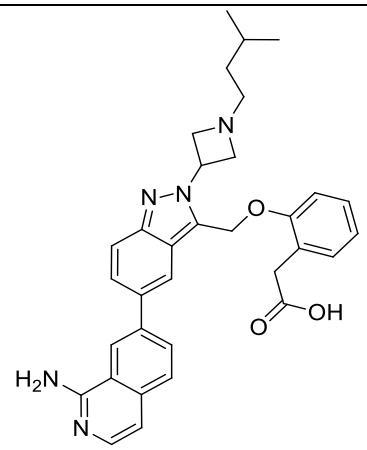
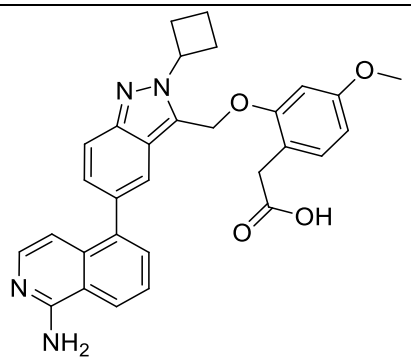
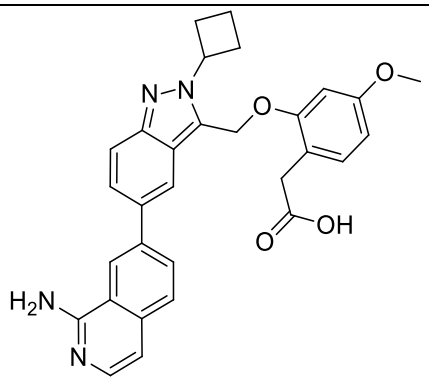
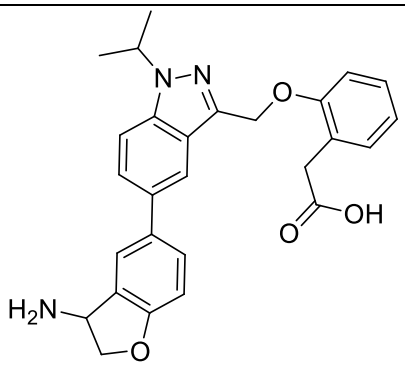
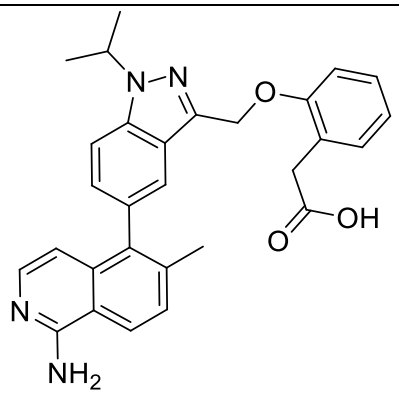
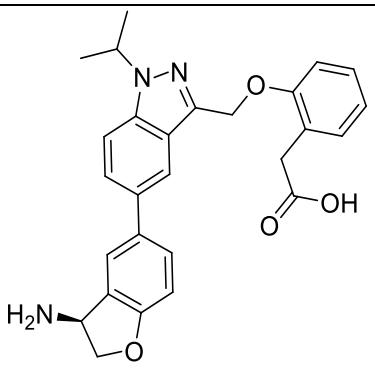
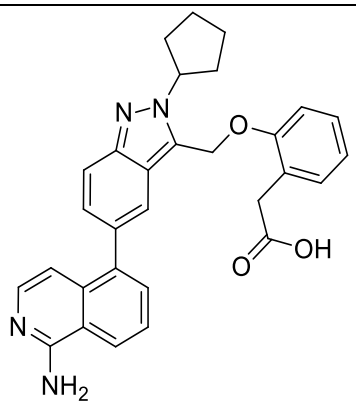
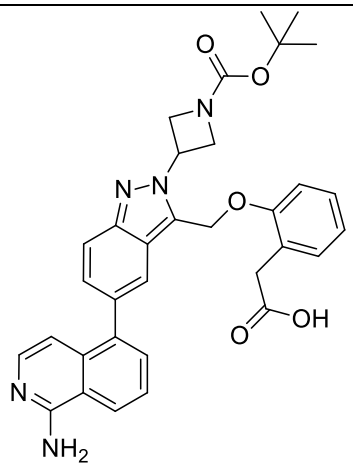
	
	
	
	

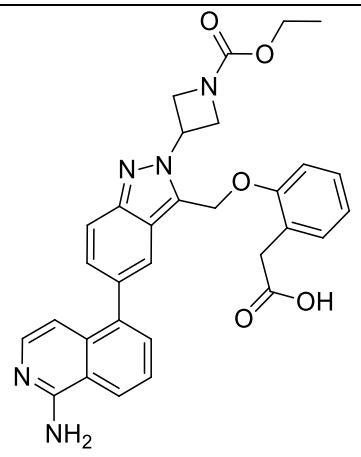
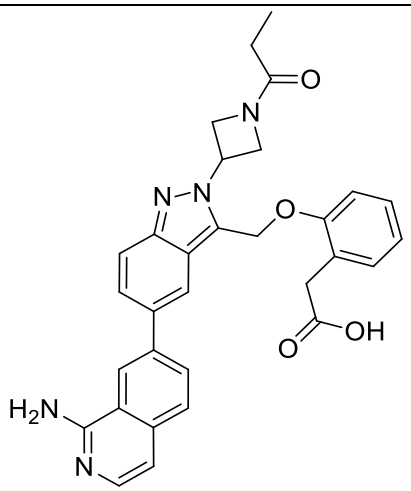
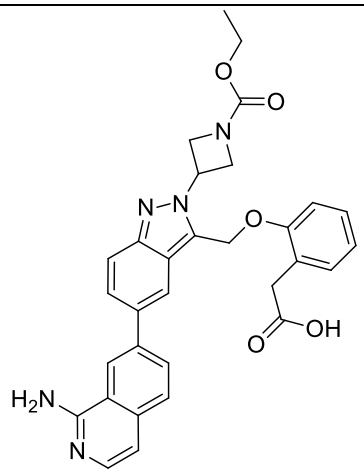
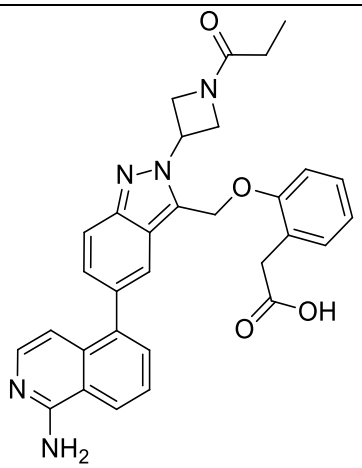
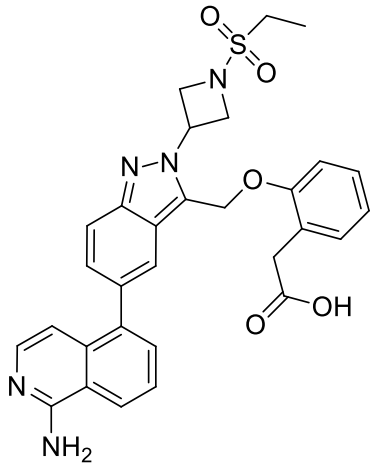
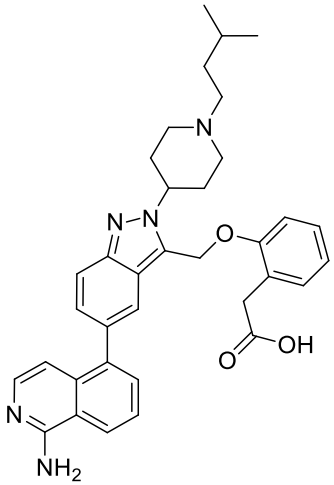
	
	
	
	

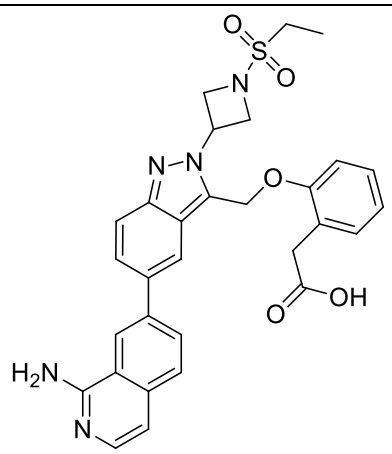
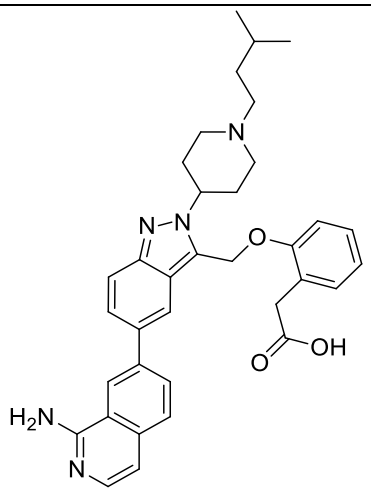
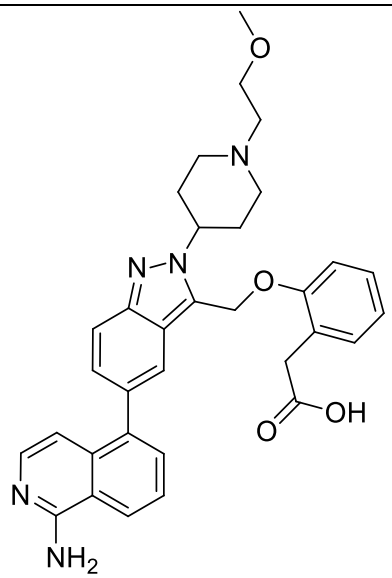
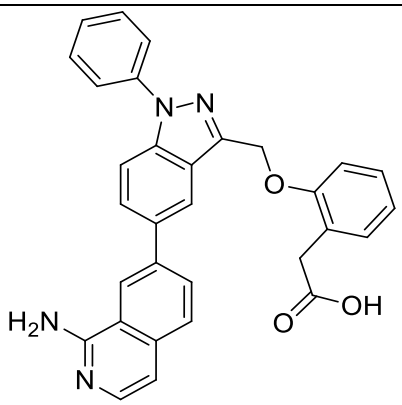
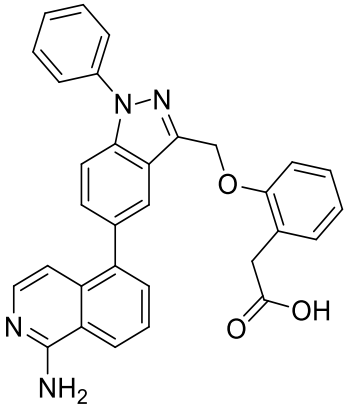
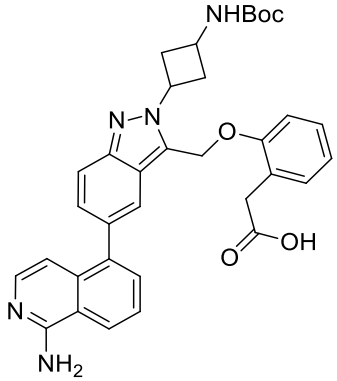
	
	
	
	

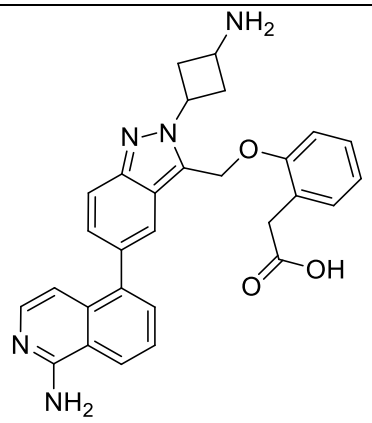
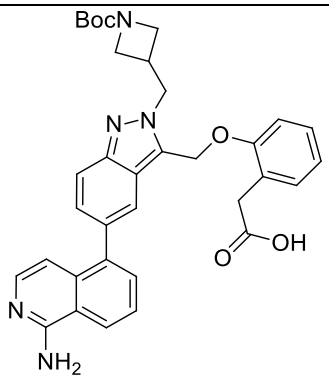
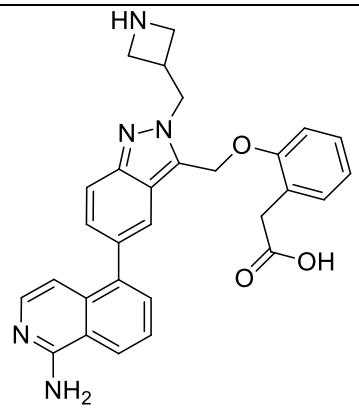
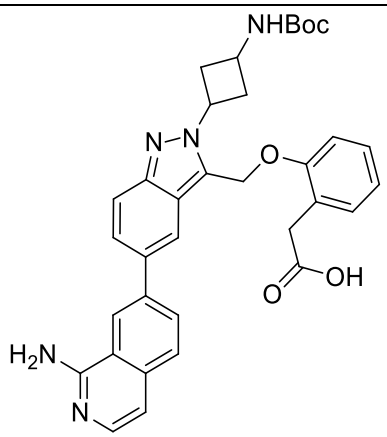
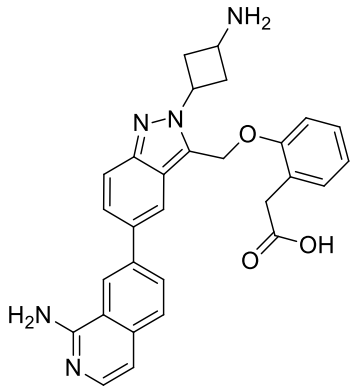
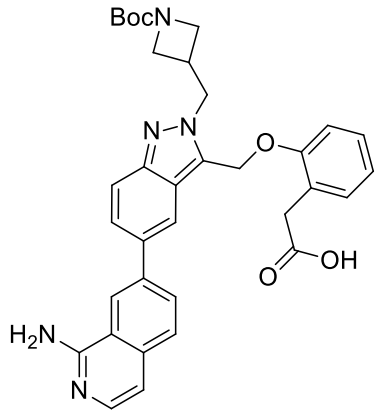
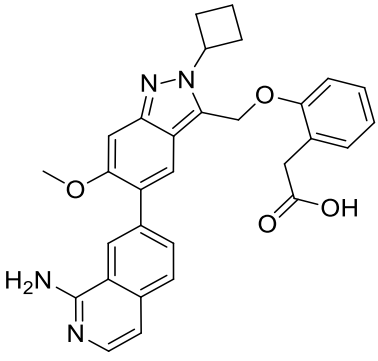
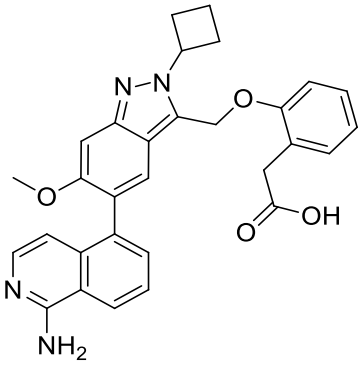
	
	
	

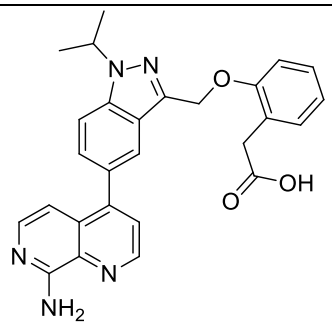
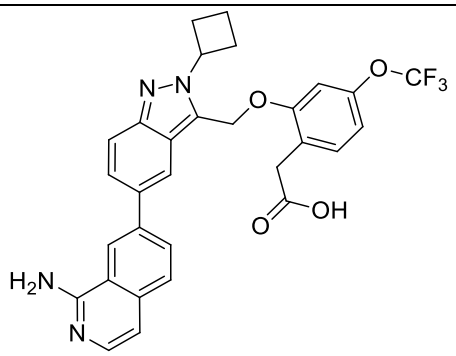
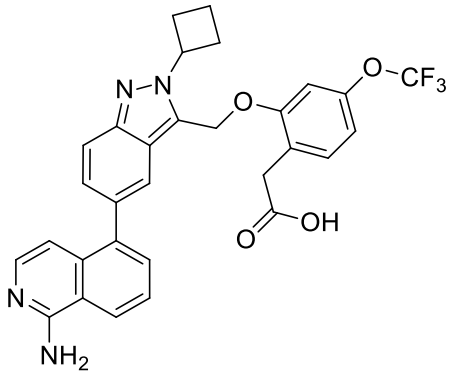
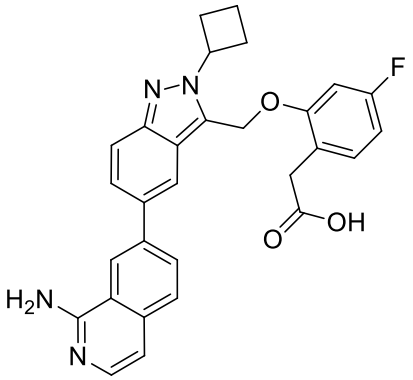
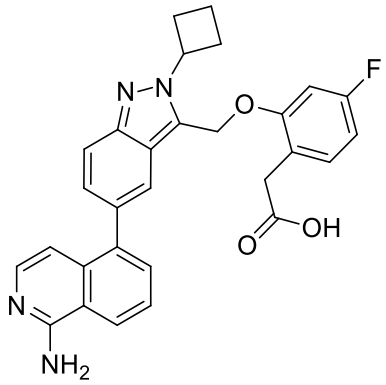
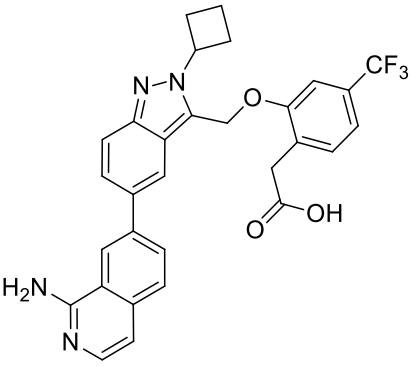
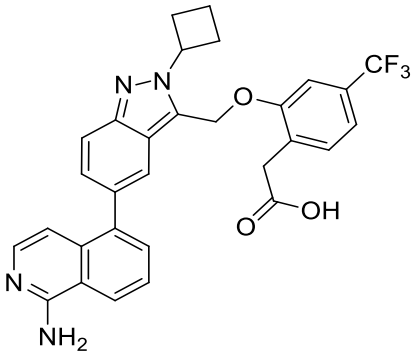
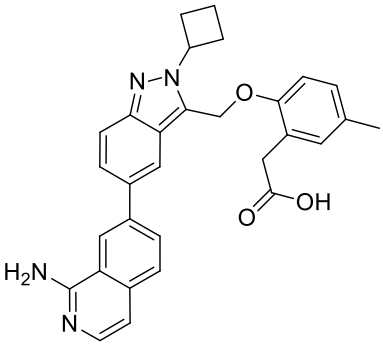
	
	
	

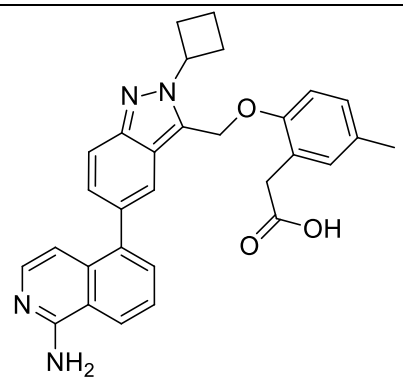
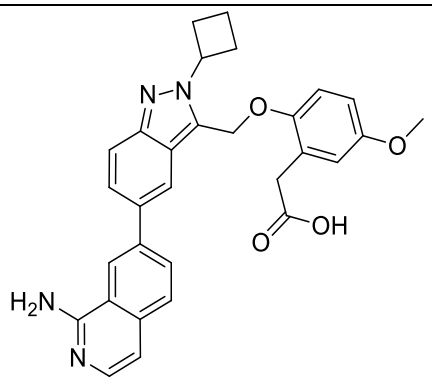
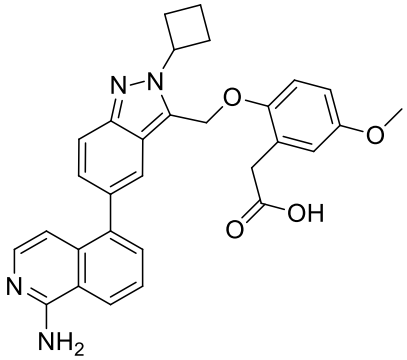
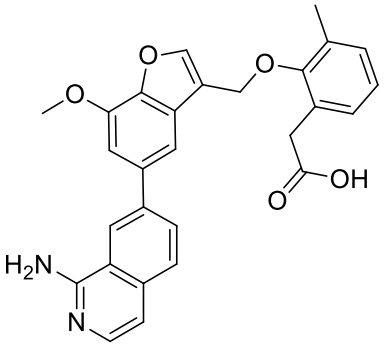
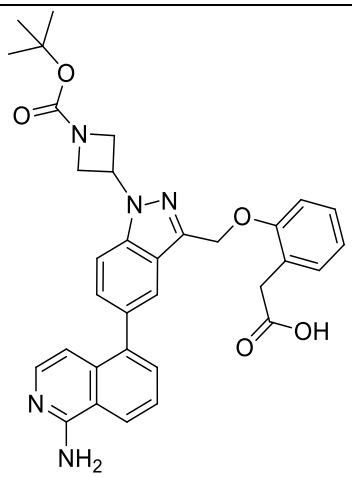
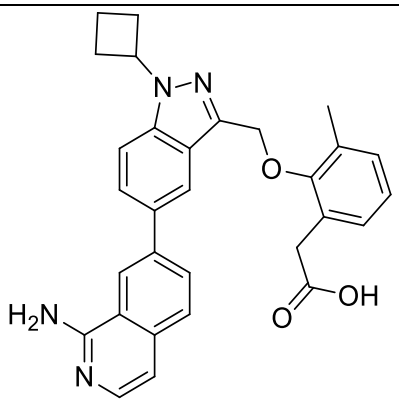
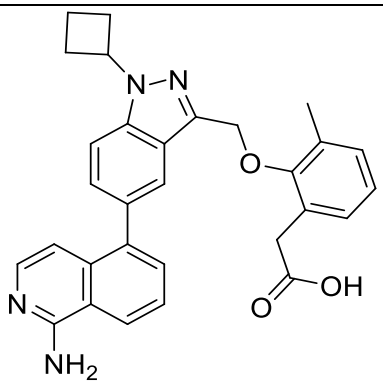
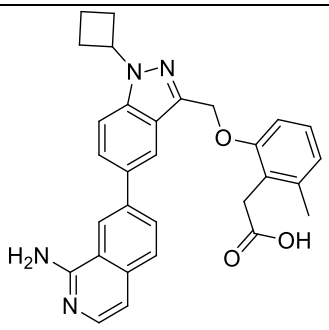
	
	
	
	

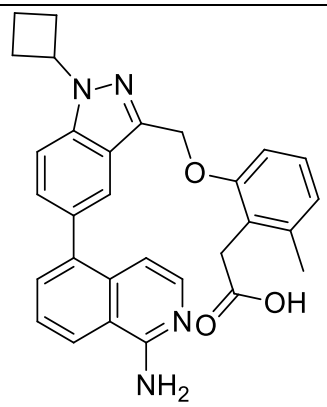
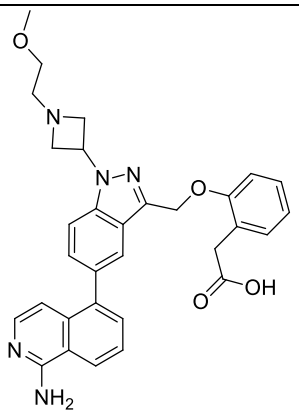
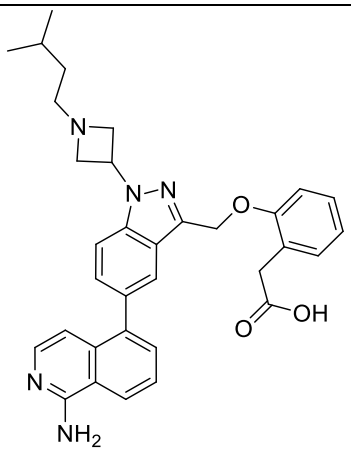
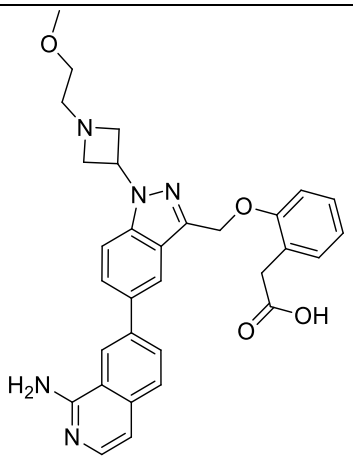
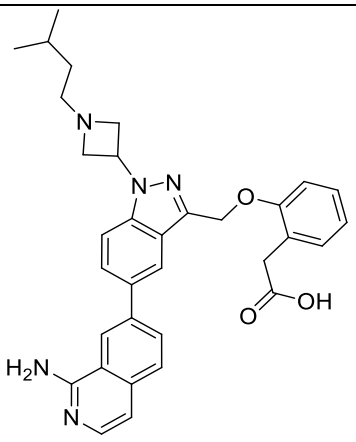
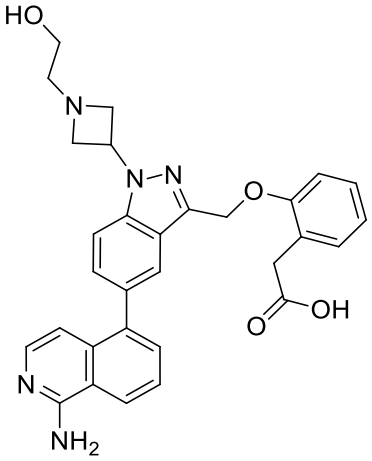
	
	
	

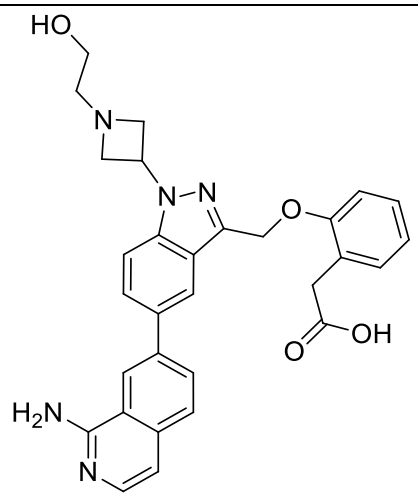
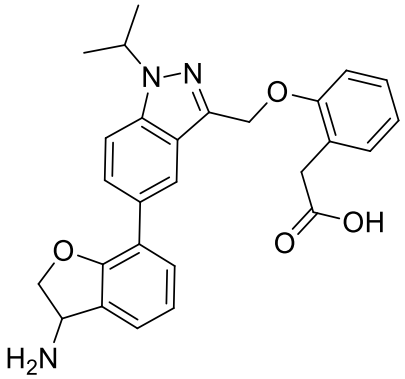
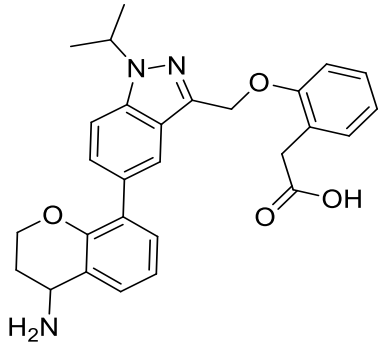
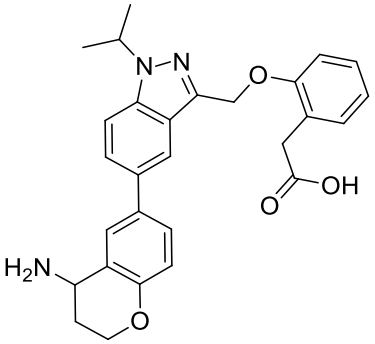
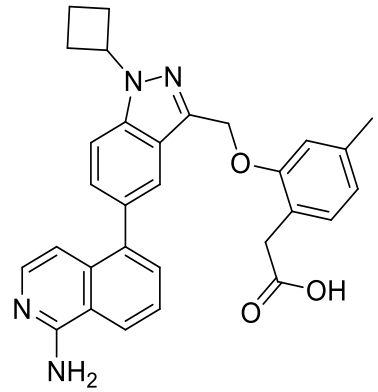
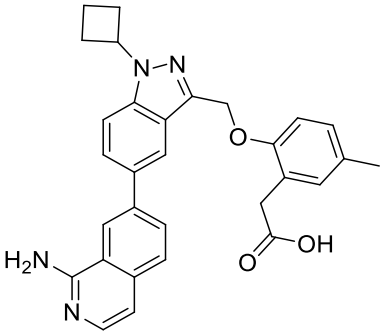
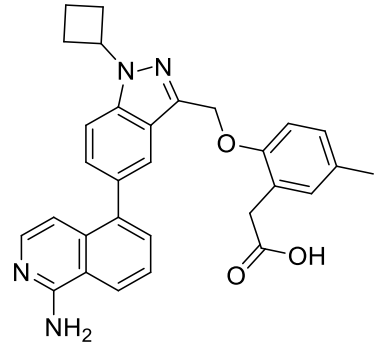
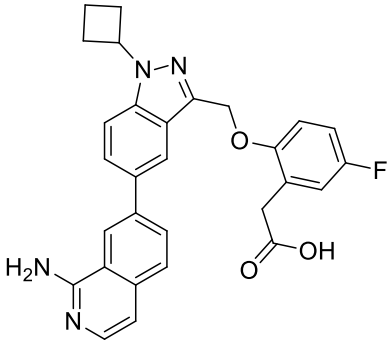
	
	
	

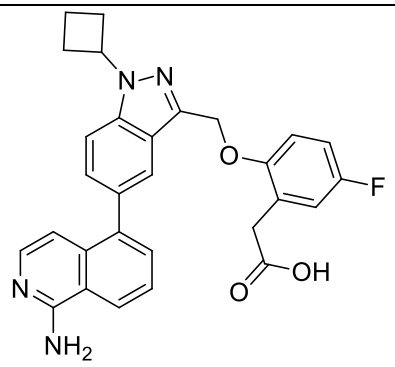
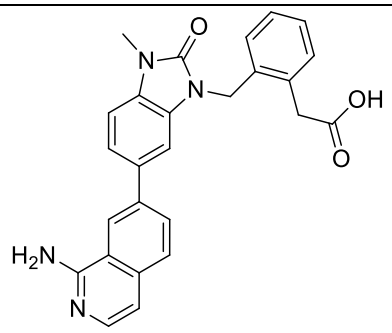
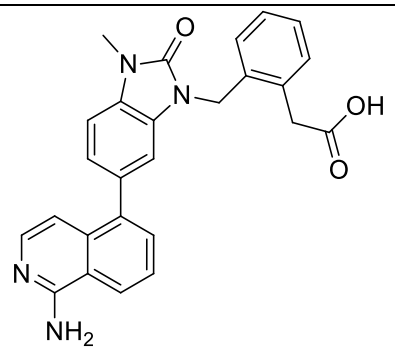
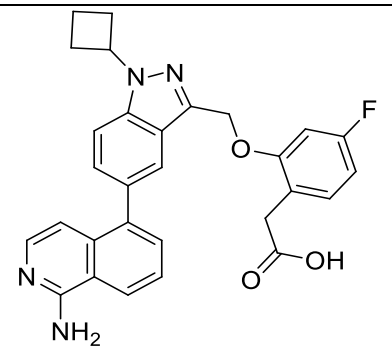
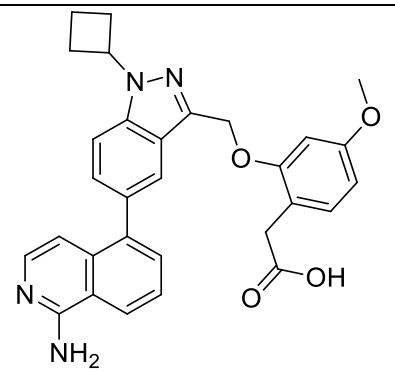
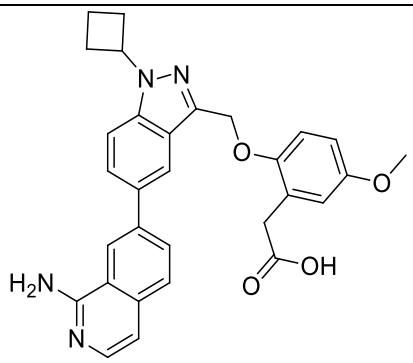
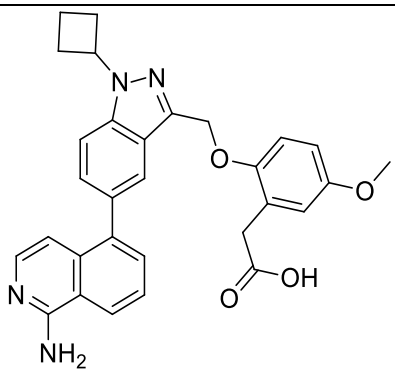
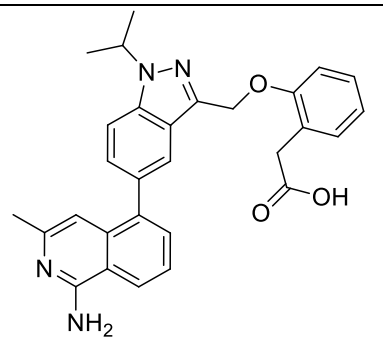
	
	
	
	

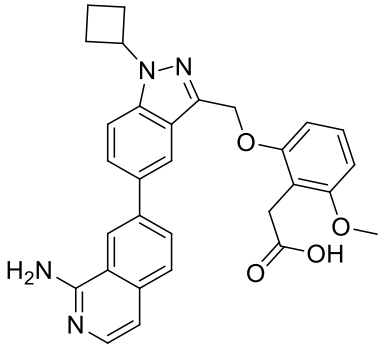
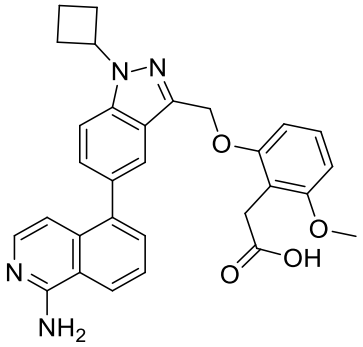
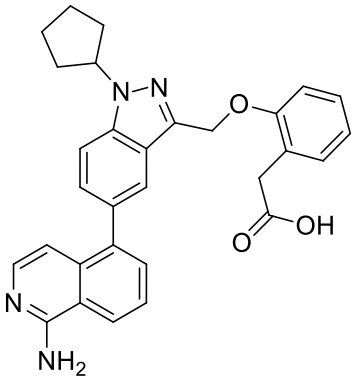
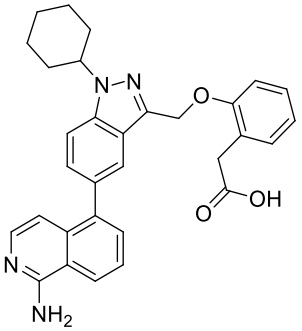
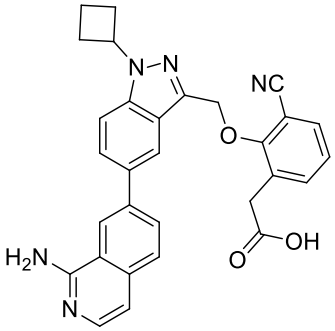
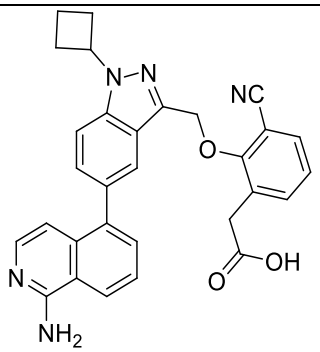
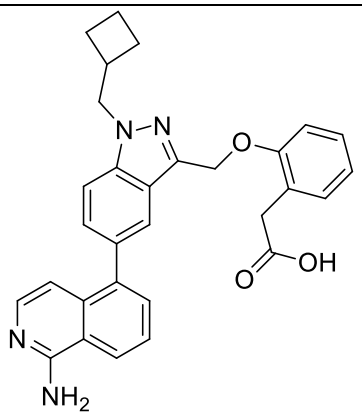
	
	
	
	

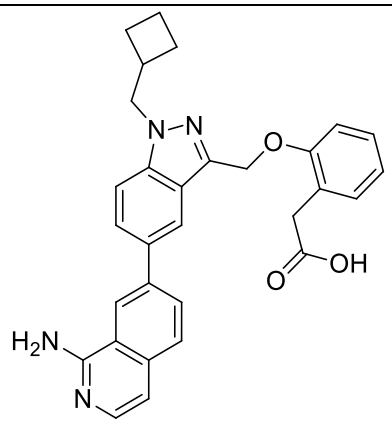
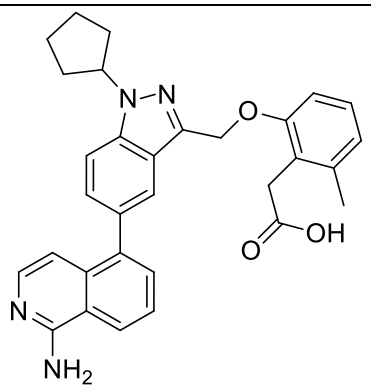
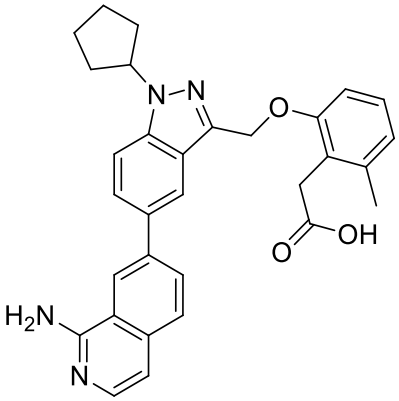
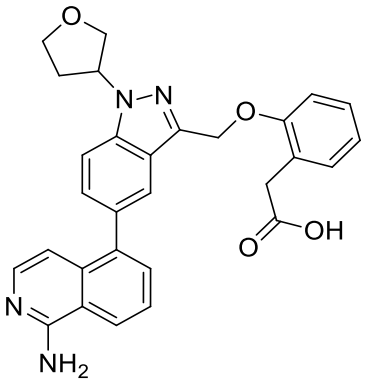
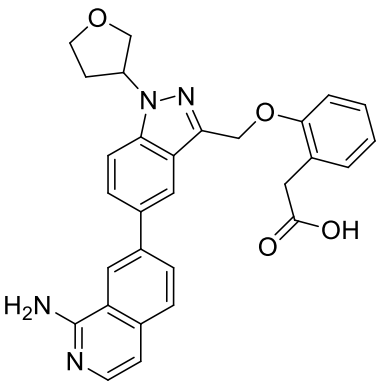
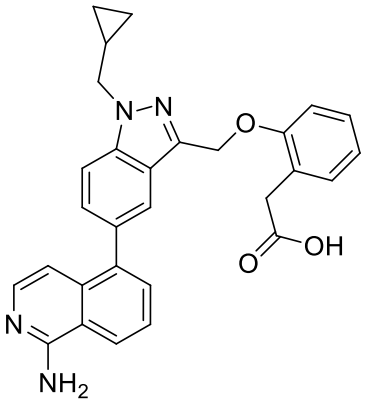
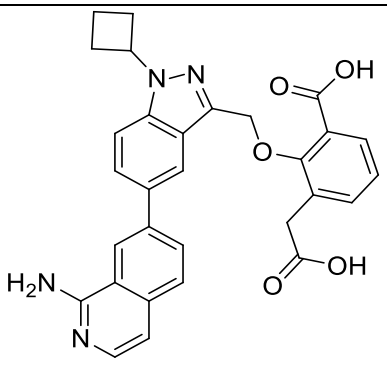
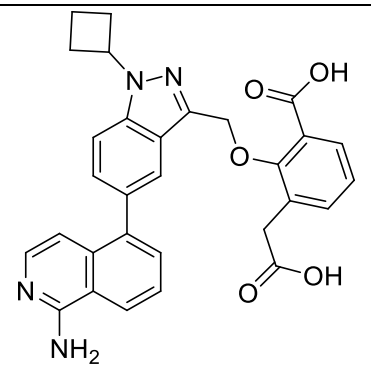
	
	
	
	

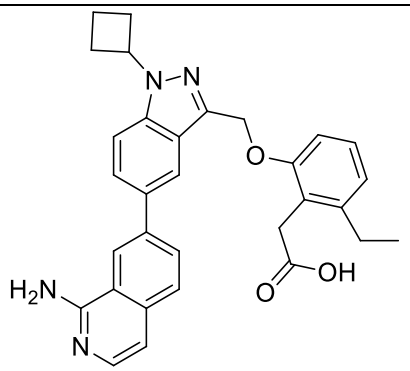
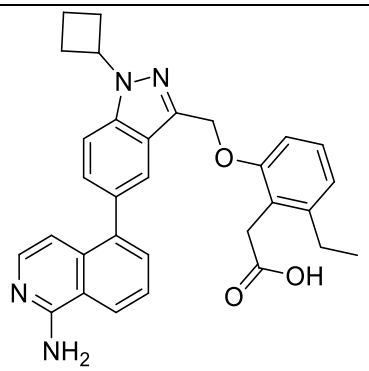
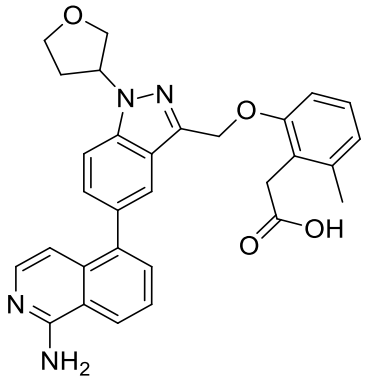
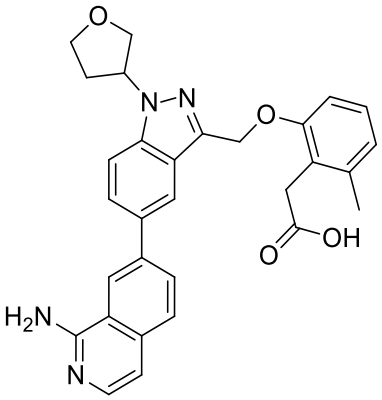
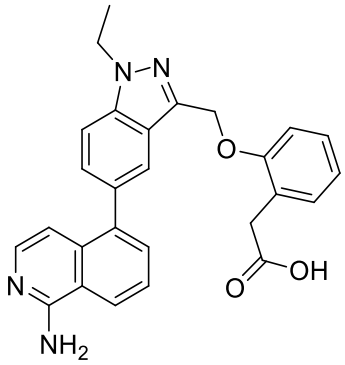
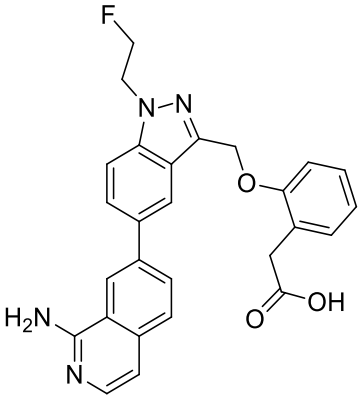
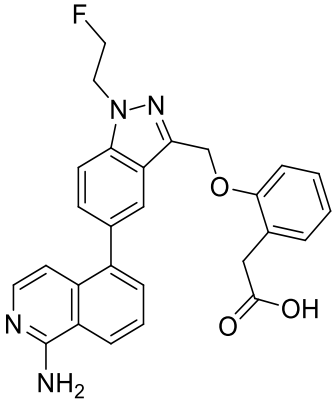
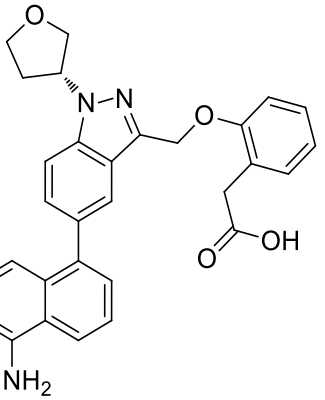
	
	
	

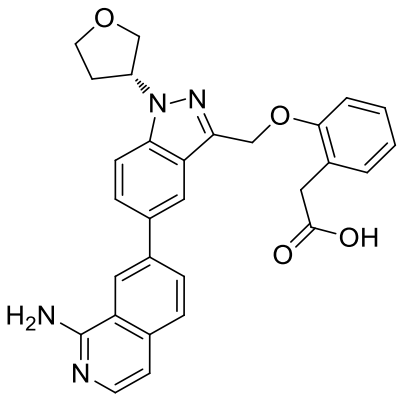
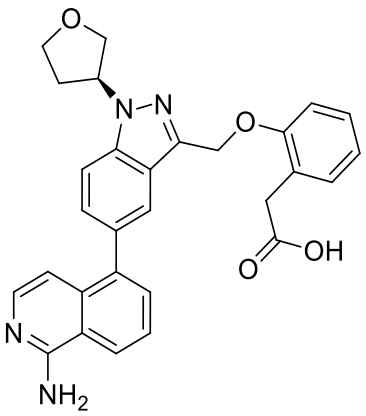
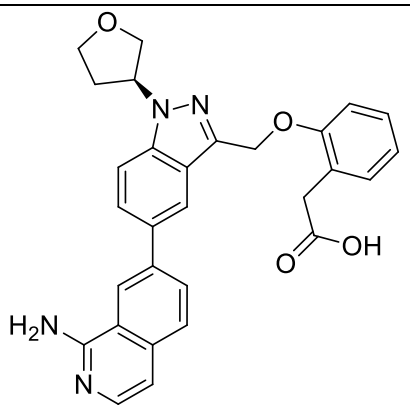
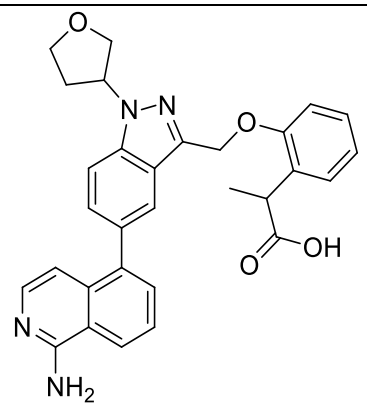
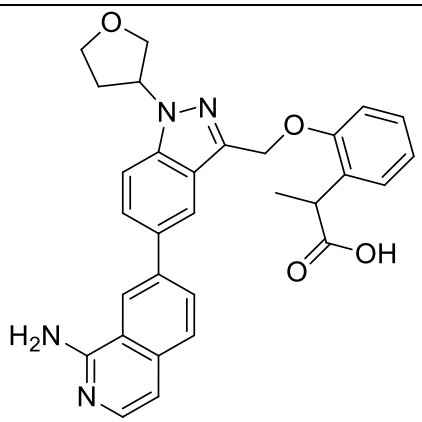
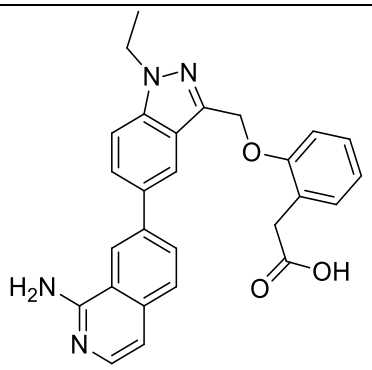
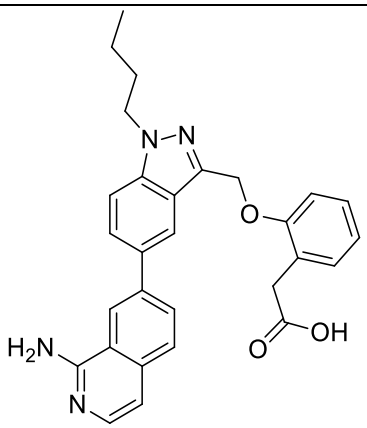
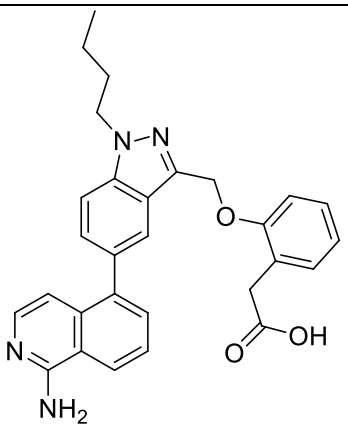
	
	
	
	

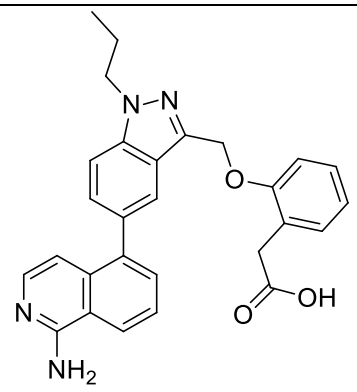
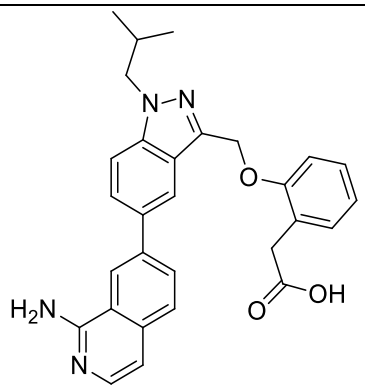
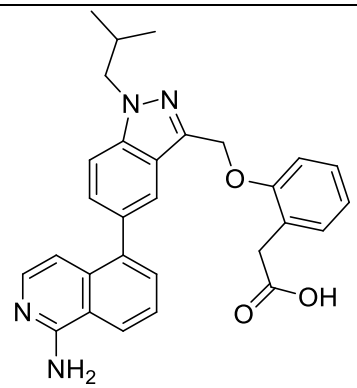
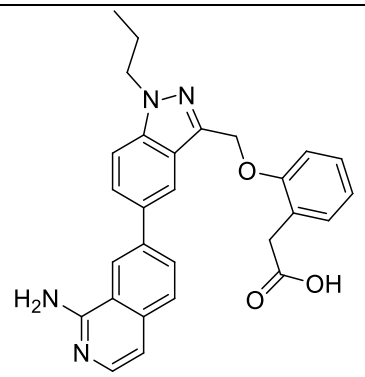
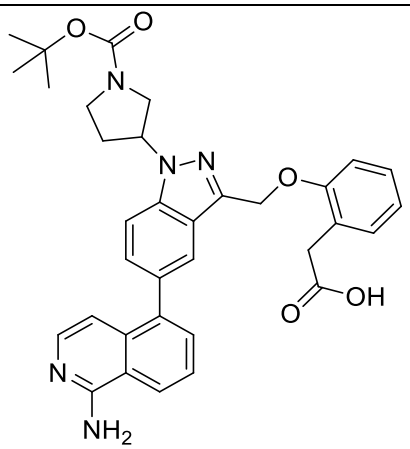
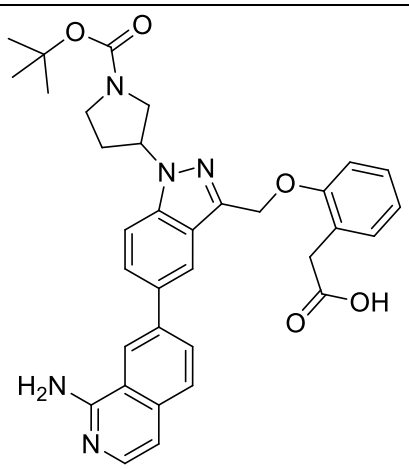
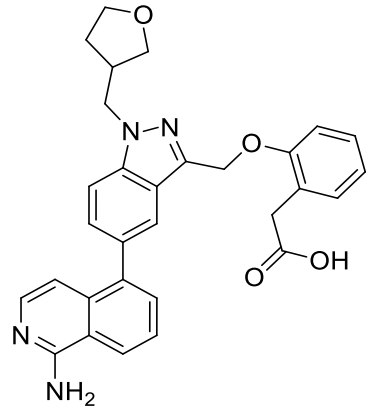
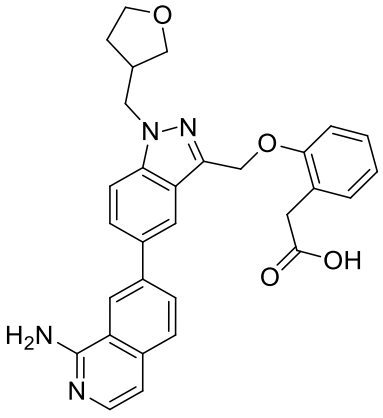
	
	
	
	

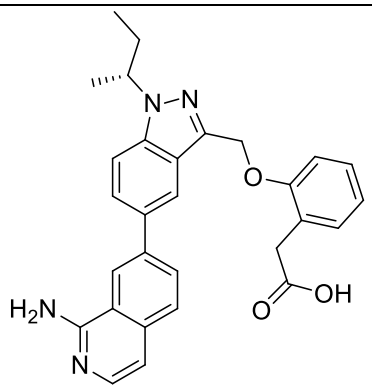
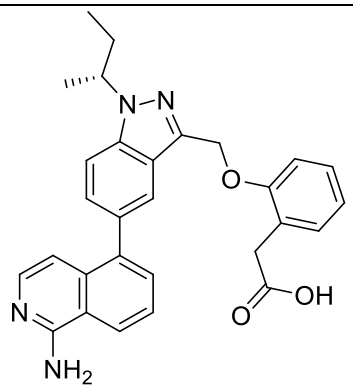
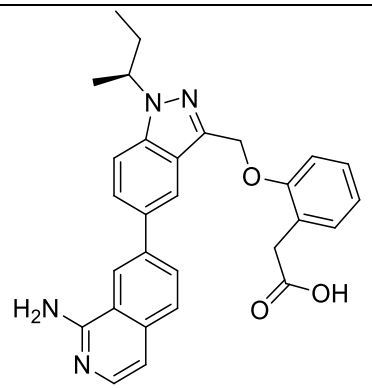
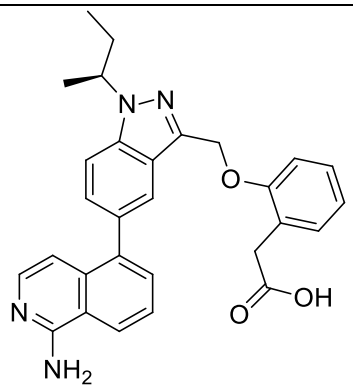
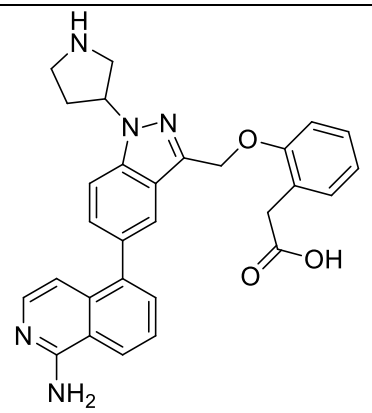
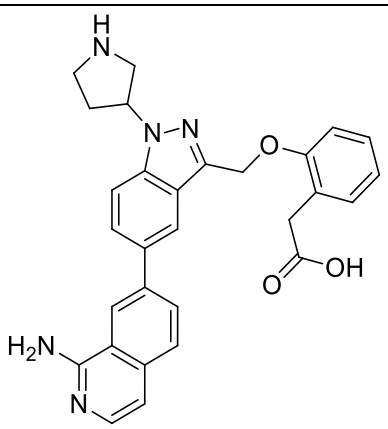
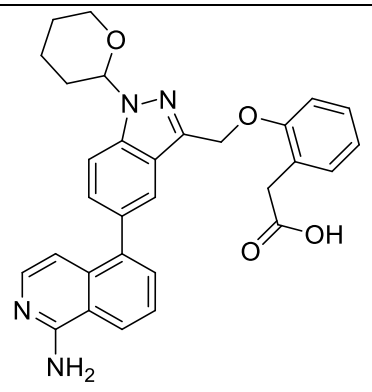
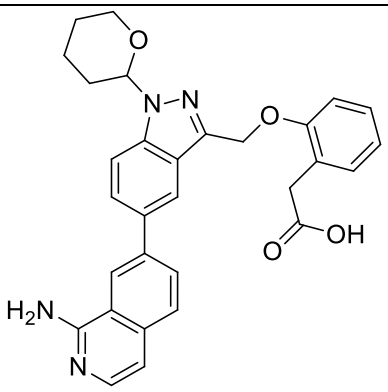
	
	
	
	

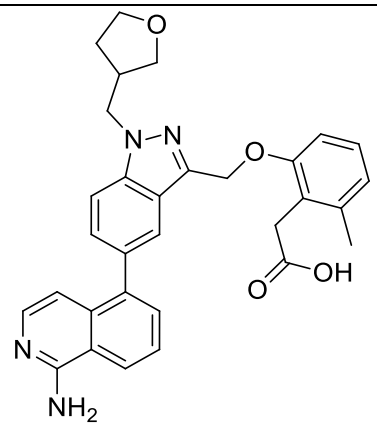
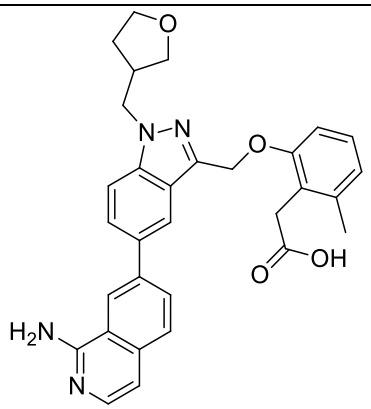
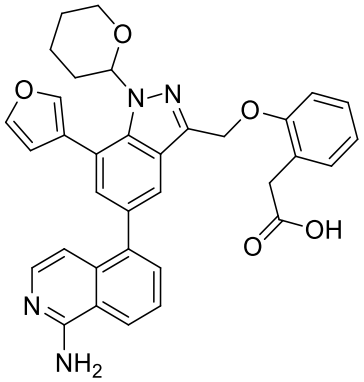
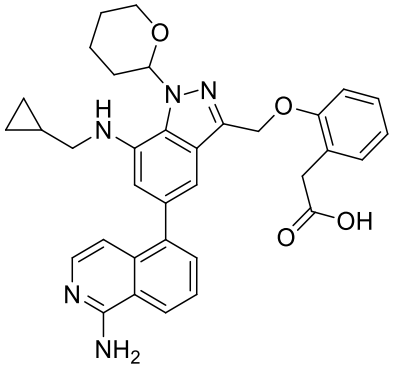
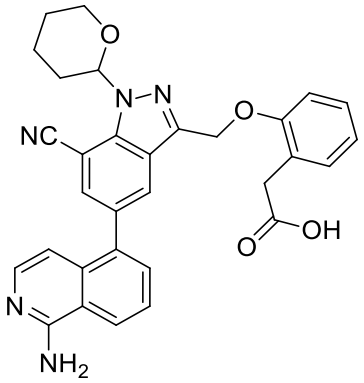
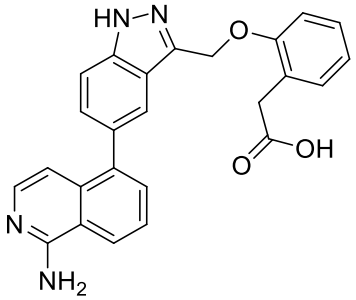
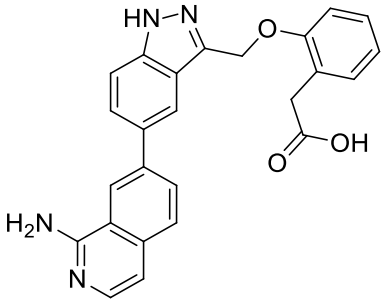
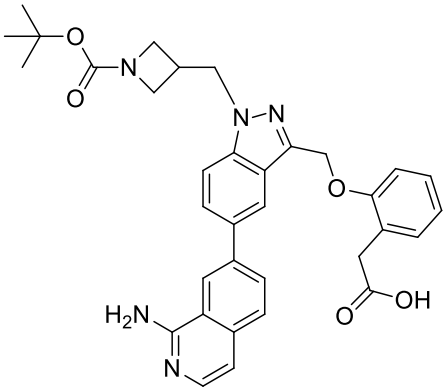
	
	
	
	

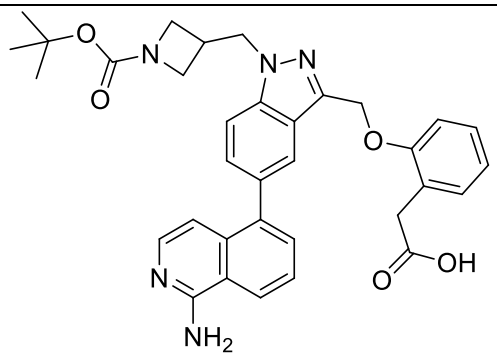
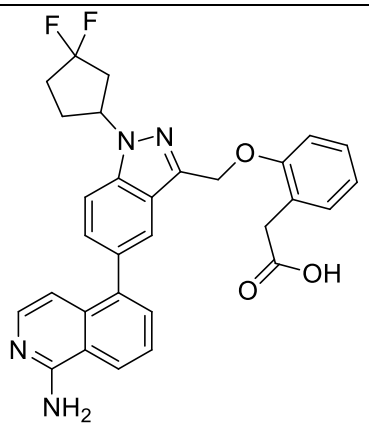
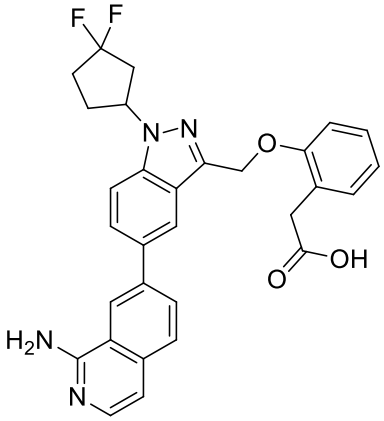
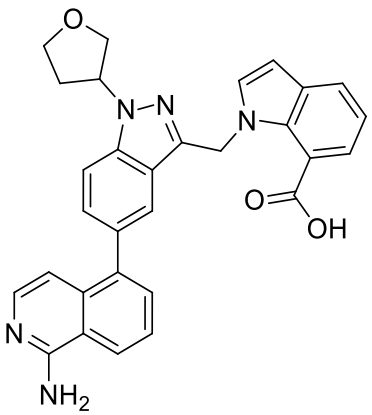
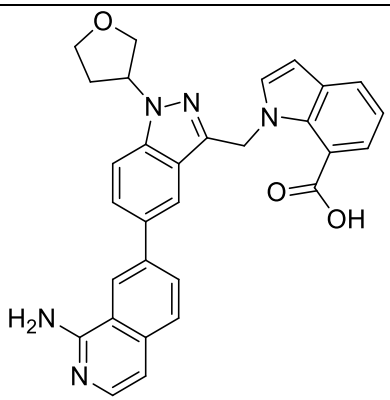
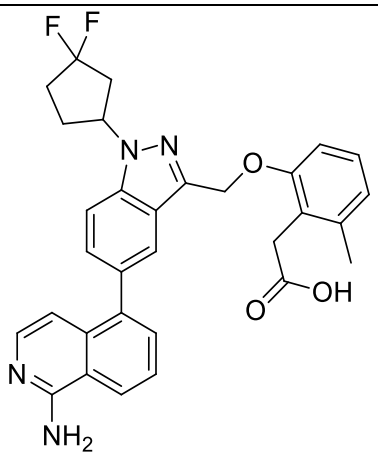
	
	
	
	

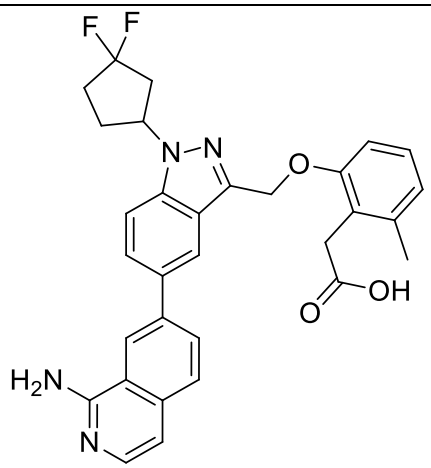
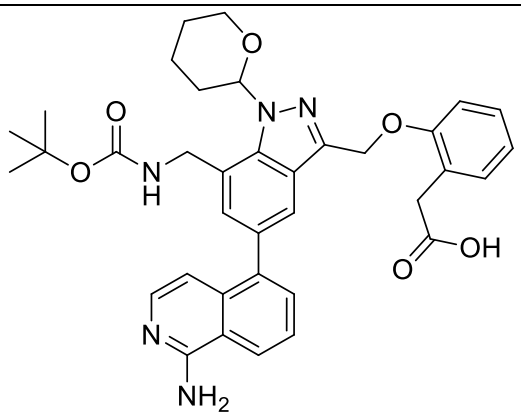
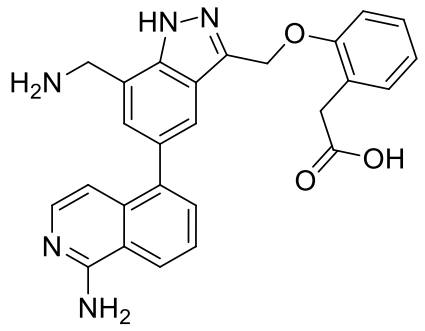
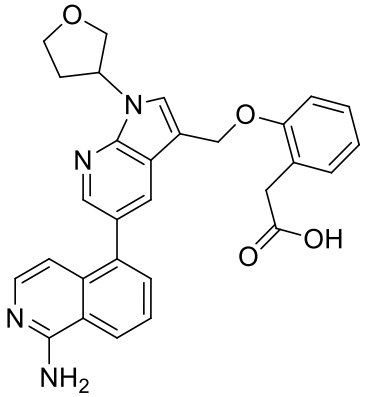
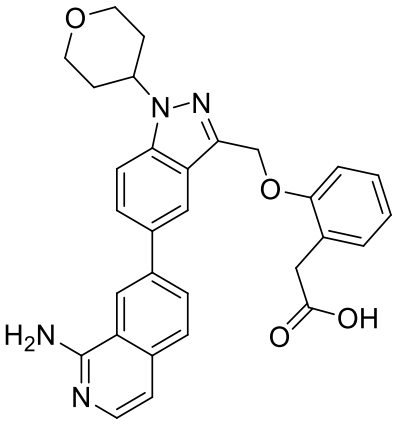
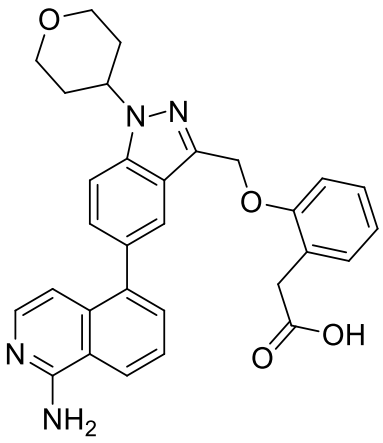
	
	
	
	

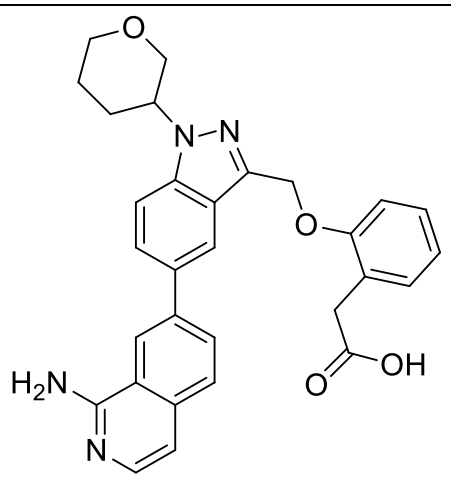
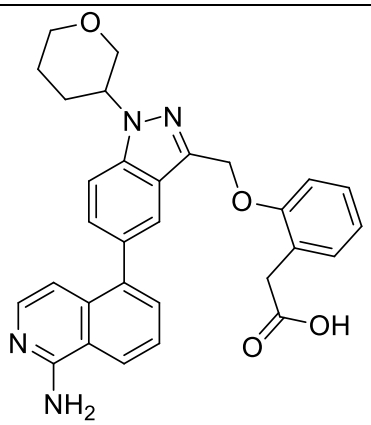
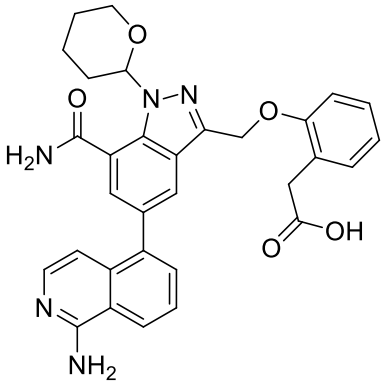
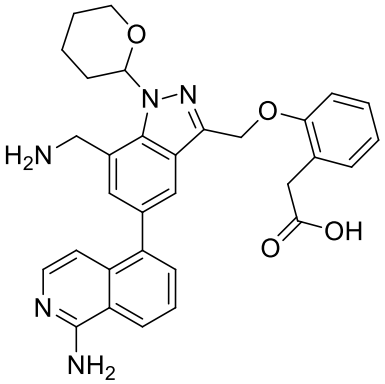
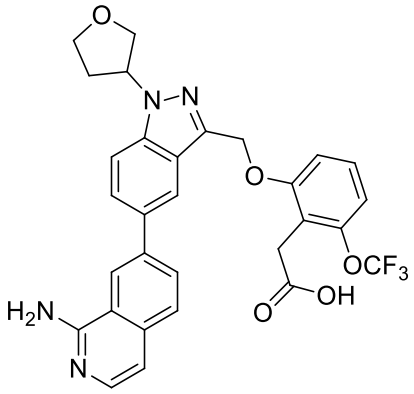
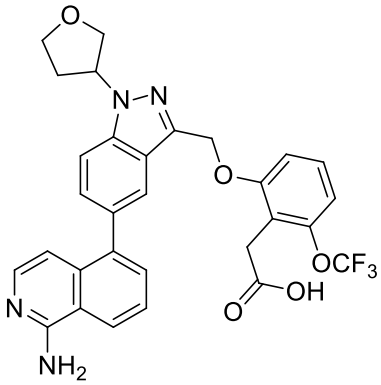
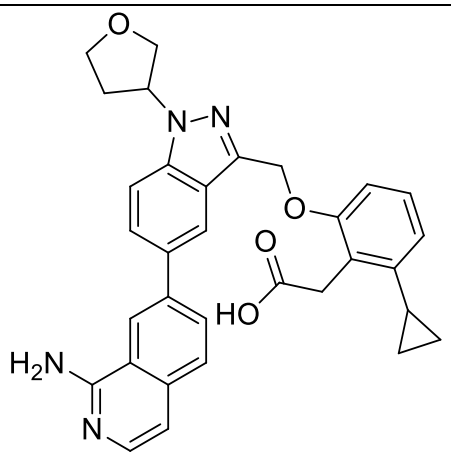
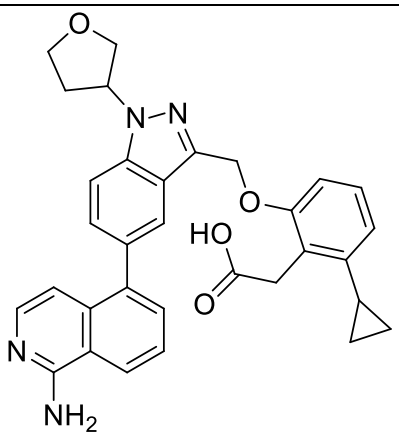
	
	
	
	

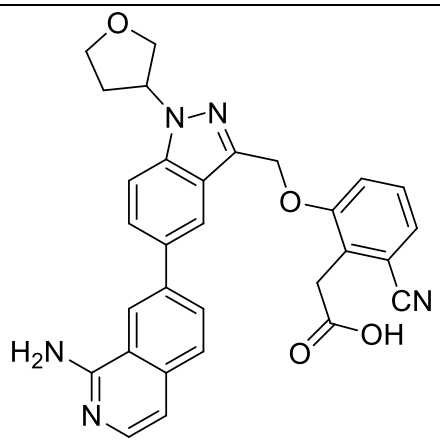
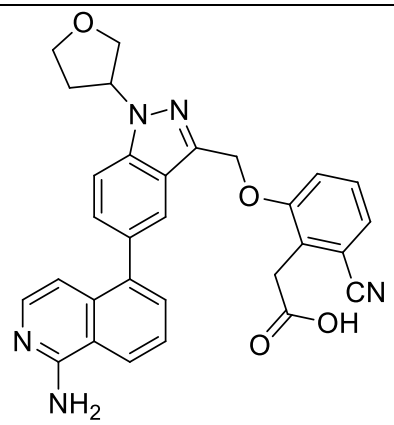
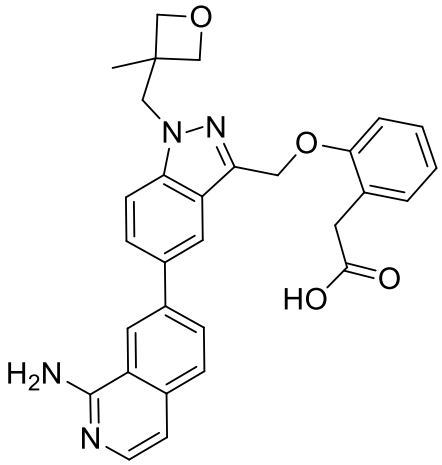
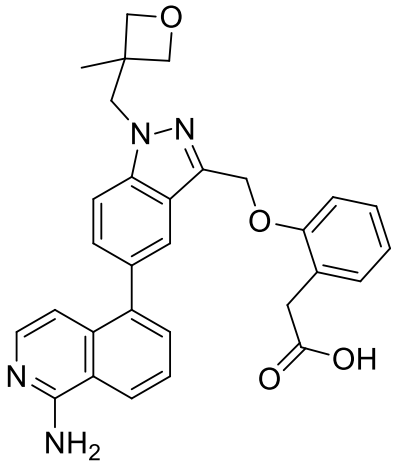
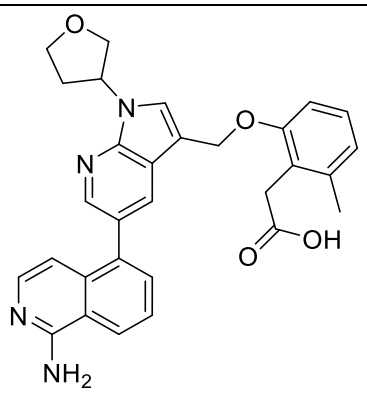
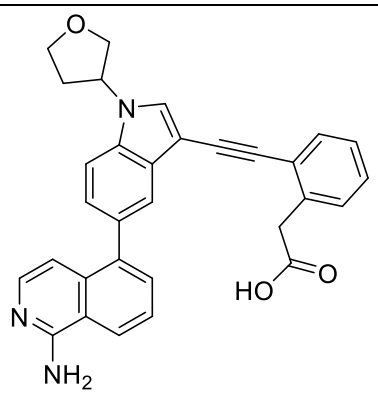
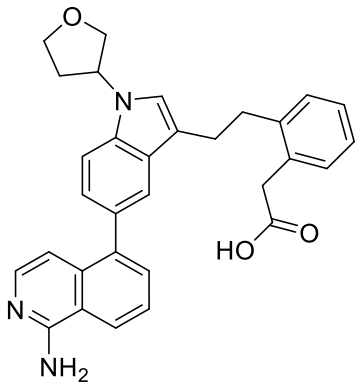
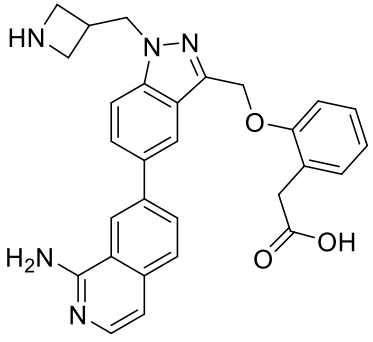
	
	
	
	

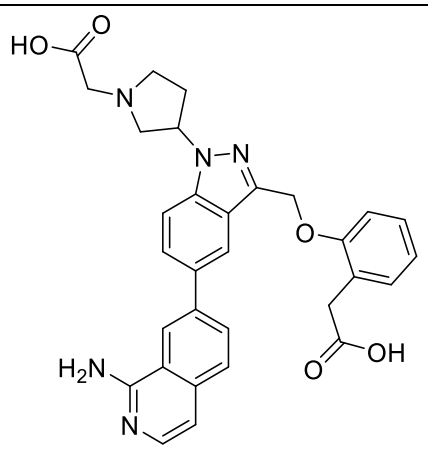
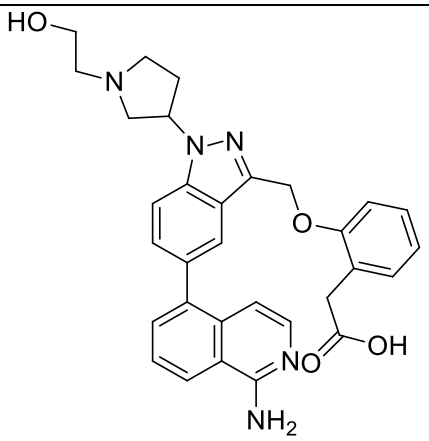
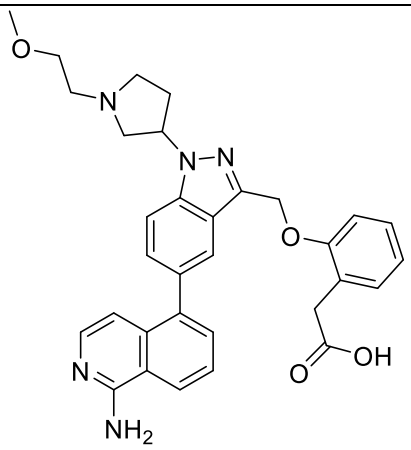
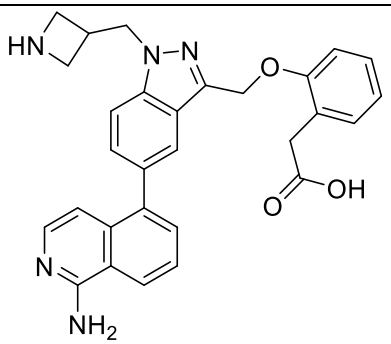
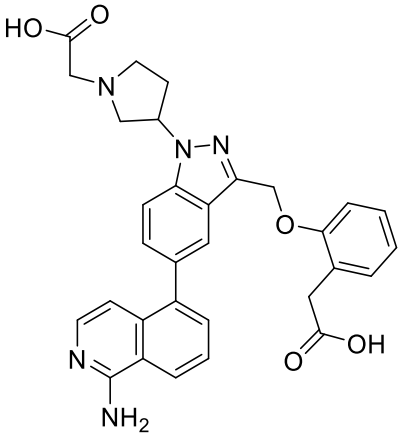
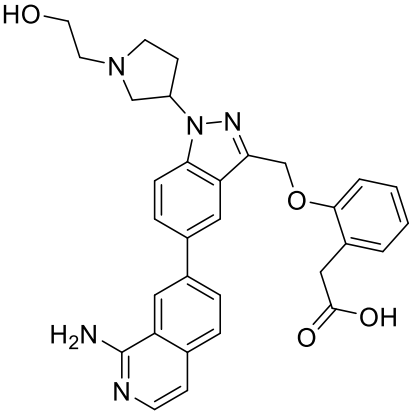
	
	
	
	

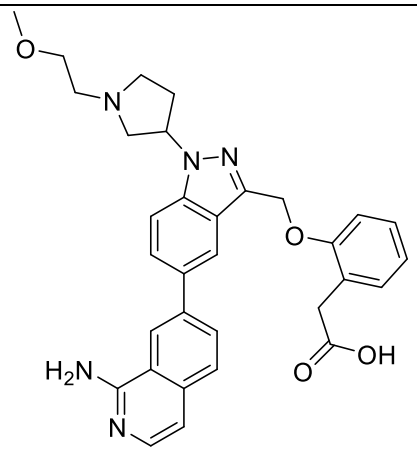
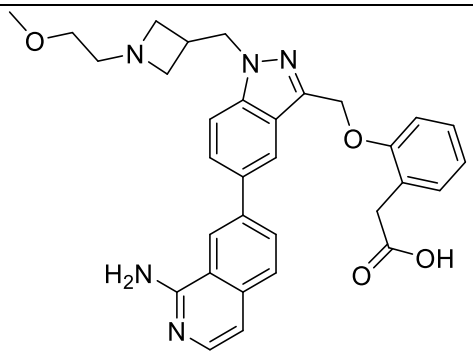
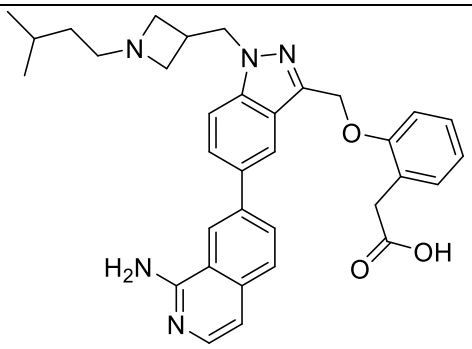
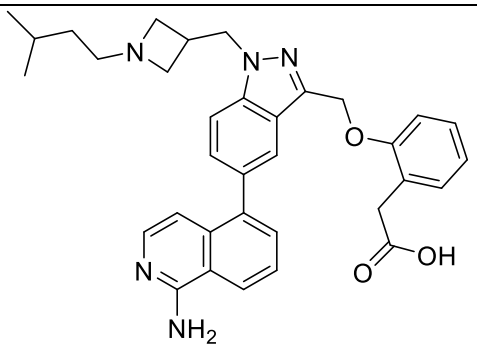
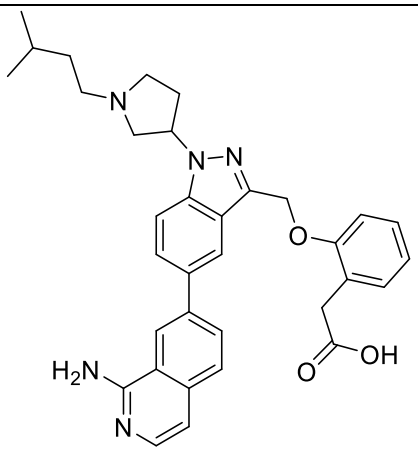
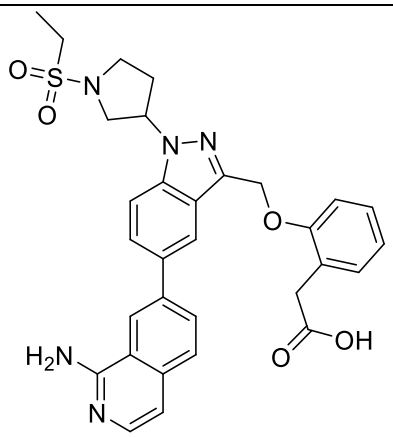
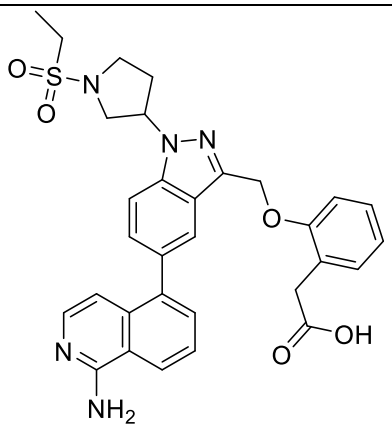
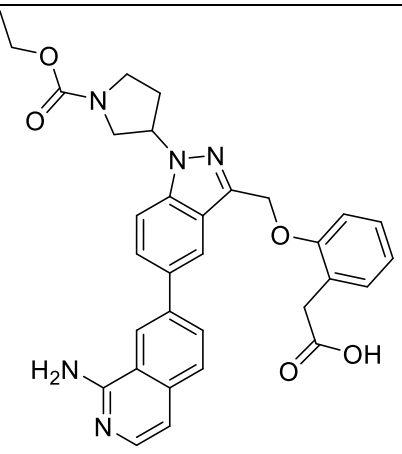
	
	
	

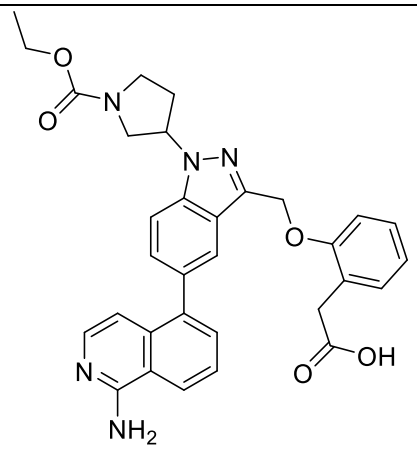
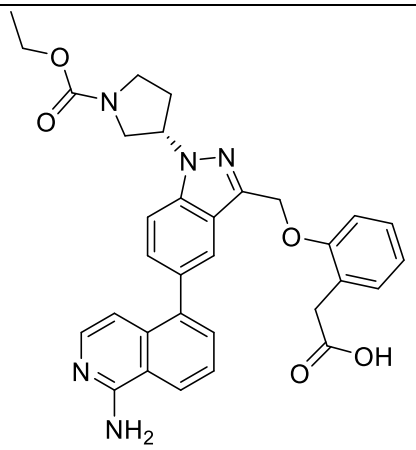
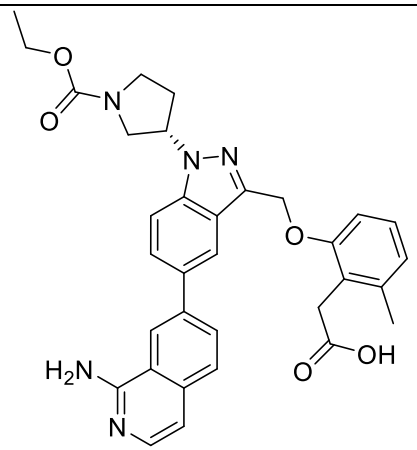
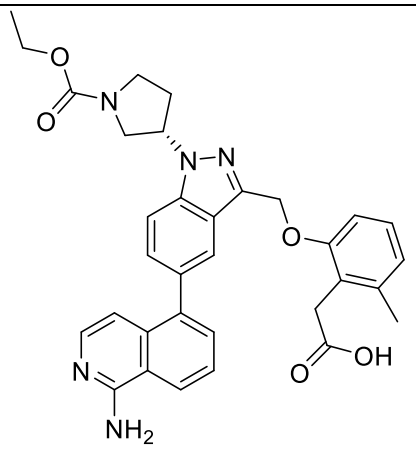
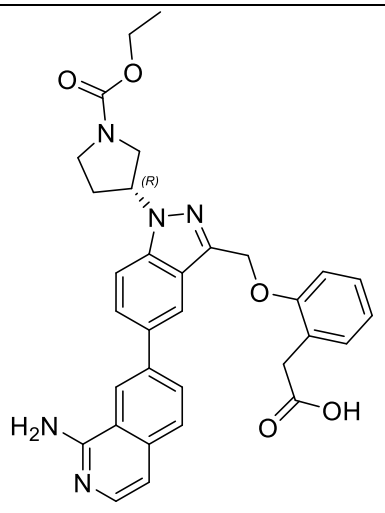
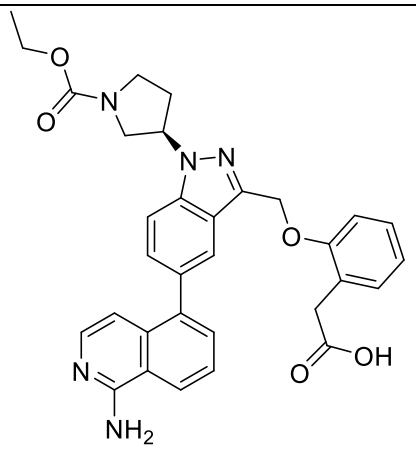
	
	
	

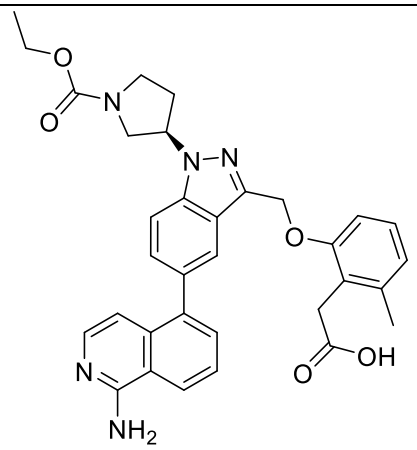
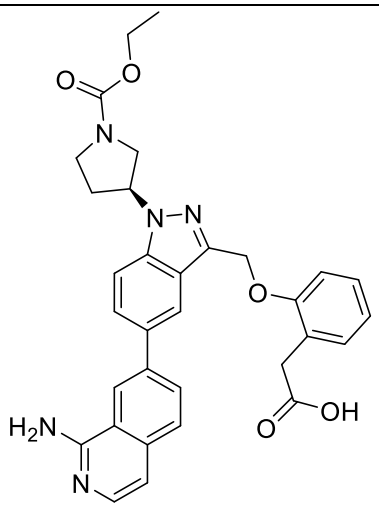
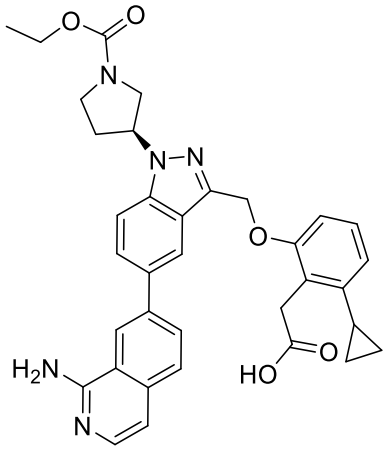
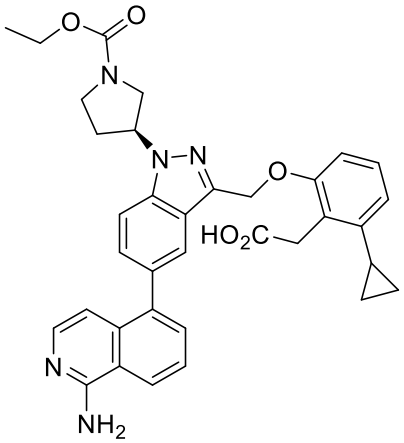
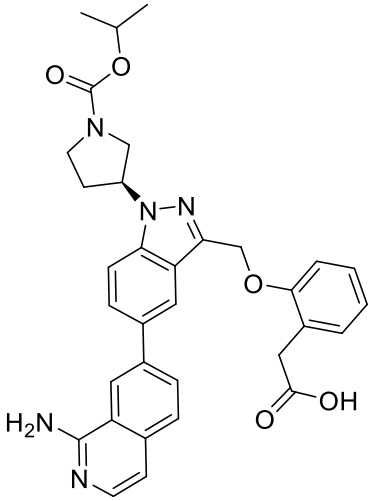
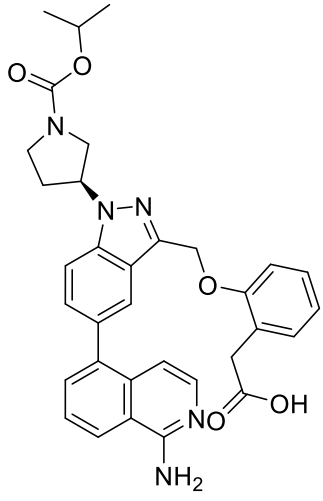
	
	
	
	

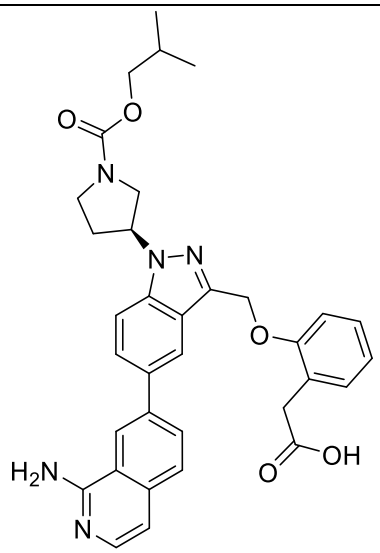
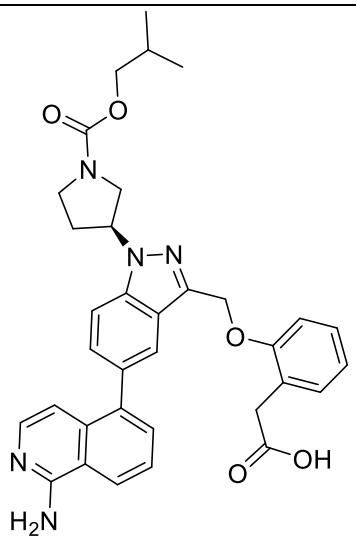
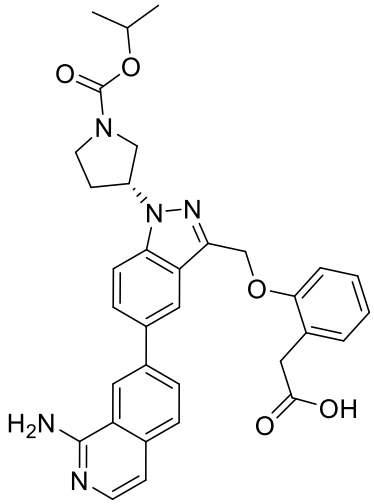
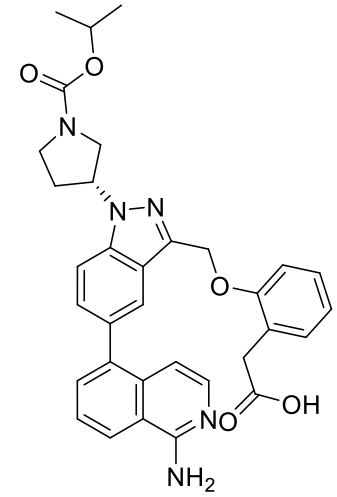
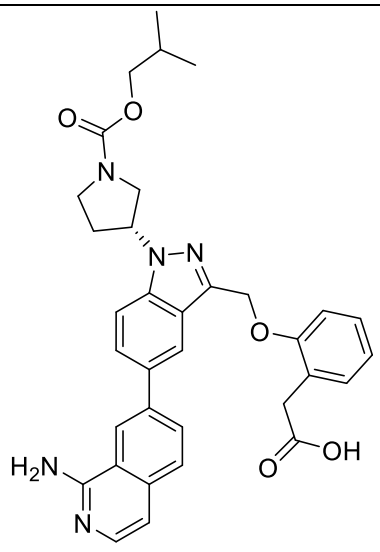
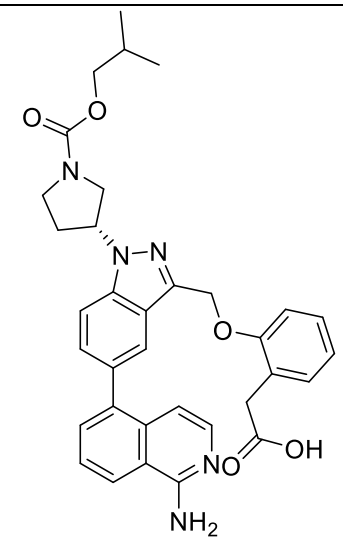
	
	
	
	

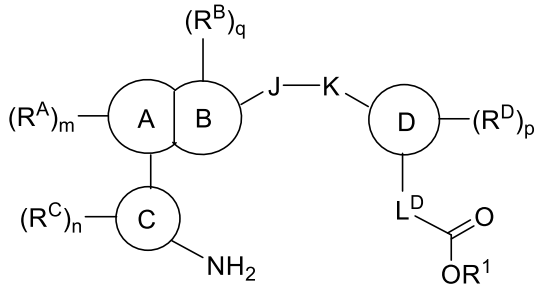
	
	
	

.

La presente invención también proporciona compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (III), y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico

de estos:



(III);

en donde:

el anillo A es arileno o heteroarileno;

el anillo B es cicloalquileno, heterocicloalquileno, cicloalquenileno o heterocicloalquenileno;

el anillo A está fusionado al anillo B en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo C es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo A es arilo o heteroarilo;

el anillo D es arilo o heteroarilo;

J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)– o  ;

K representa un enlace, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–,
–CH(alquilo)– o –CH(cicloalquilo)–;
en donde al menos uno de J y K es un enlace, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquilo)– o –CH(arilo)–;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–, –CH(alquilo)–, –CH(cicloalquilo)–, $–CHNH_2–$, –CH(NH(alquilo))–, –CH(NH(cicloalquilo))– o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi, (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo opcionalmente

sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)OH, –C(O)NH_2–, –C(O)N(alquilo)$_2$–, –CH_2C(O)OH, –NO_2, –CH_2NH(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH(Boc), –CH_2N(Boc)(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH((cicloalquil)alquilo), –CH_2N(alquil)(cicloalquilo), –CH_2N(alquil)((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo), –NH((heterocicloalquil)alquilo), –N(alquilo)$_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo, –N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), –CH_2O(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido), –C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo) o –CH_2N(alquilo)$_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, –CH_2C(O)OH, –C(O)NH_2, –C(O)NH(cicloalquilo), –C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo), -S(O)$_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo o tosilo, o es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido; o dos apariciones adyacentes de R^B, tomadas junto con los átomos intermedios, forman un anillo aromático; o dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^C, independientemente para cada aparición, representa H, halo, -OH, ciano o amino, o es alcoxi, haloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, –NH_2, -NH(Ac), -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, -NH(CO)(alquilo), –CH_2NH_2, -CH_2NHC(O)(alquilo), –C(O)NH_2, –C(O)OH o –NHC(O)O(alquilo), o es alquilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

cada uno de m, n, p y q es independientemente 0, 1 o 2.

En ciertas formas de realización, el anillo  es cicloalquileno o heterocicloalquileno. En ciertas formas de realización, el anillo  es cicloalquileno. En ciertas formas de realización, el anillo  es cicloalquenileno o heterocicloalquenileno. En ciertas formas de realización, el anillo  es cicloalquenileno.

En ciertas formas de realización, en el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III),

el anillo  es arileno;

el anillo  es cicloalquileno o cicloalquenileno;

el anillo  está fusionado al anillo  en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo  es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo  es arilo;

el anillo  es arilo;

J representa –O–;

K representa un enlace;

L^D representa $–CH_2–$;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, o dos apariciones adyacentes de R^B, tomadas junto con los átomos intermedios, forman un anillo aromático; o dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o espirocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^C representa H;

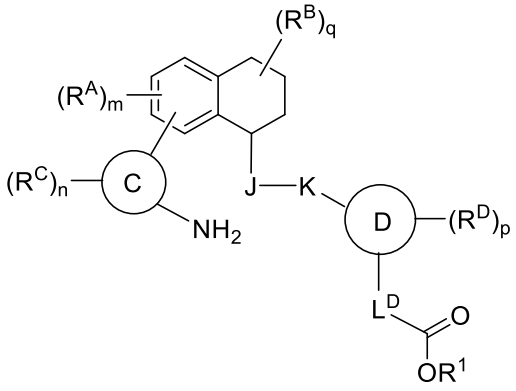
R^D, independientemente para cada aparición, representa H o alquilo opcionalmente

sustituido;

R^1 representa H.

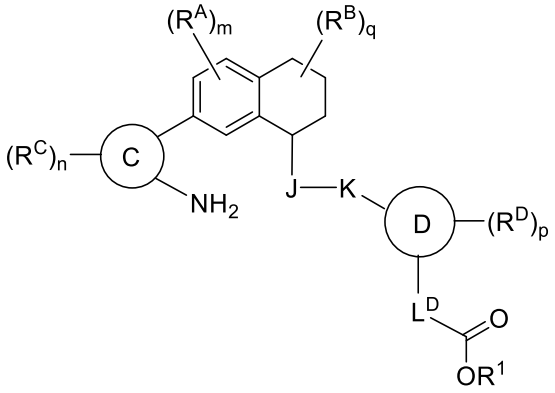
En ciertas formas de realización, el anillo  es cicloalquileno. En ciertas formas de realización, el anillo  es cicloalquenileno.

En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (III) tiene la estructura de la Fórmula (IIIa):



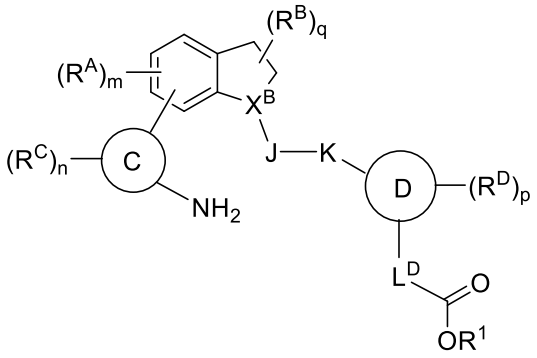
(IIIa).

Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (III) puede tener la estructura de la Fórmula (IIIa-1):



(IIIa-1).

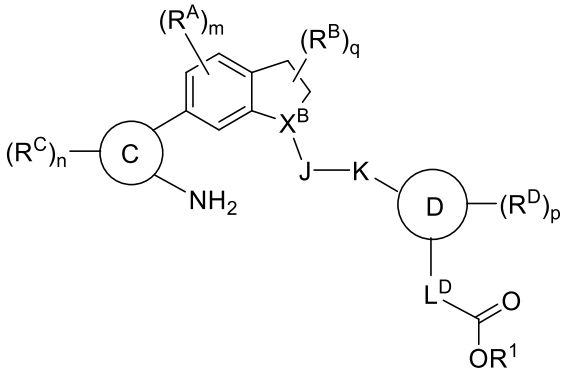
En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (III) tiene la estructura de la Fórmula (IIIb):



(IIIb);

en donde X^B representa CH o N; en ciertas formas de realización, X^B representa CH.

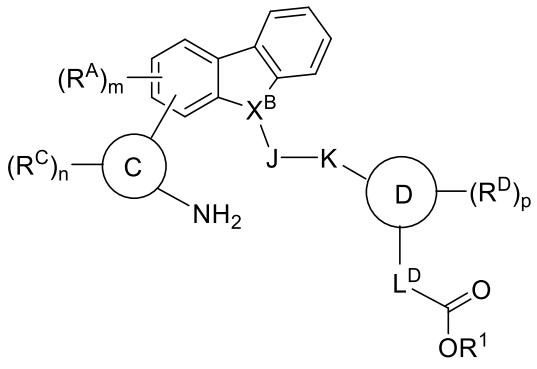
Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (III) puede tener la estructura de la Fórmula (IIIb-1):



(IIIb-1);

en donde X^B representa CH o N; en ciertas formas de realización, X^B representa CH.

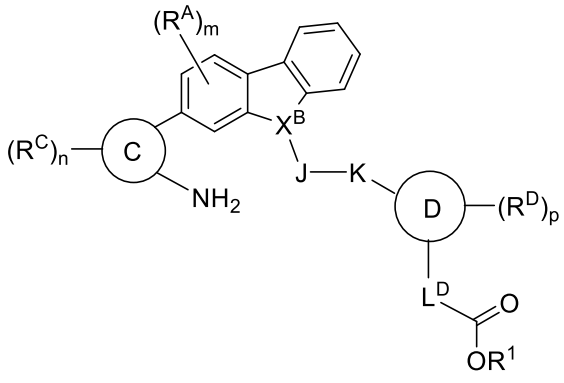
En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (III) tiene la estructura de la Fórmula (IIIc):



(IIIc);

en donde X^B representa CH o N; en ciertas formas de realización, X^B representa CH.

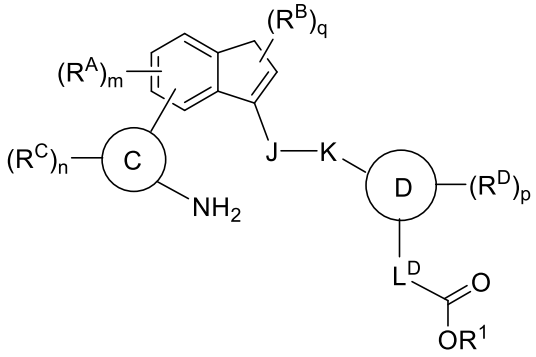
Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (III) puede tener la estructura de la Fórmula (IIIc-1):



(IIIc-1);

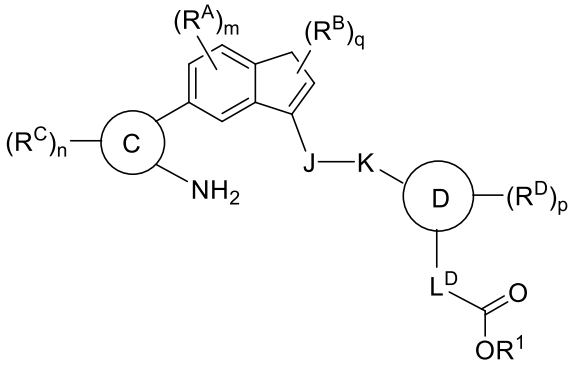
en donde X^B representa CH o N.

En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (III) tiene la estructura de la Fórmula (IIId):



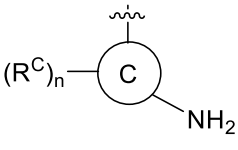
(IIId).

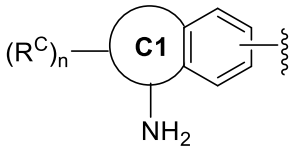
Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (III) puede tener la estructura de la Fórmula (IIId-1):



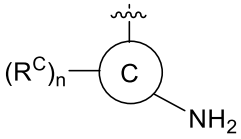
(IIId-1).

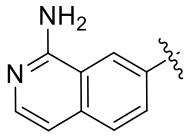
En algunas formas de realización, el anillo  es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo  es arilo.

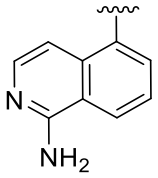
En ciertas formas de realización,  representa



, en donde el anillo 

representa heteroarilo. En formas de realización de ejemplo, 

representa 

o 

.

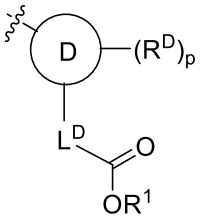
En ciertas formas de realización, R^C representa H.

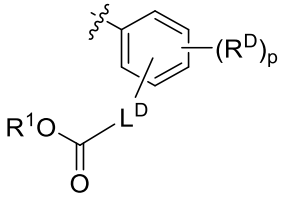
En ciertas formas de realización, J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)– o  .

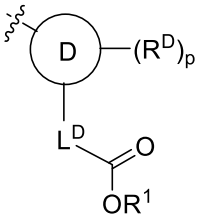
En ciertas formas de realización, –J–K– representa –O–.

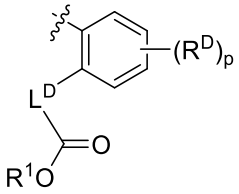
En cualquiera de las formas de realización anteriores, el anillo 

puede representar arilo.

En ciertas formas de realización, 

representa 

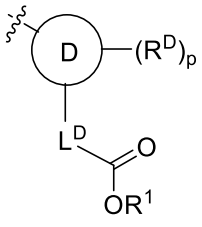
. Por ejemplo, 

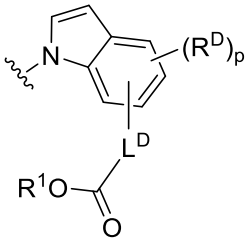
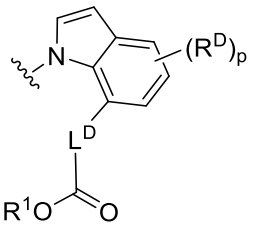
puede representar 

.

En ciertas formas de realización, el anillo 

es heteroarilo bicíclico. Por

ejemplo, en algunas formas de realización,  representa

 , por ejemplo,  .

En ciertas formas de realización, cada uno de m, n, p y q es independientemente 0 o 1.

En ciertas formas de realización, R^1 es H.

En ciertas formas de realización, L^D representa $–CH_2–$.

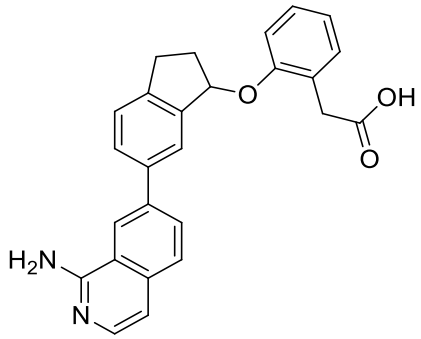
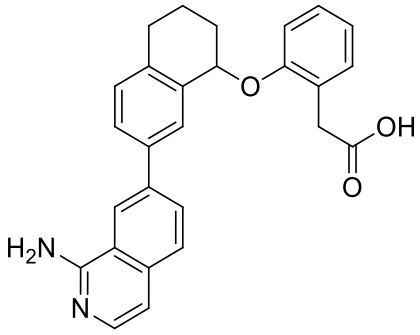
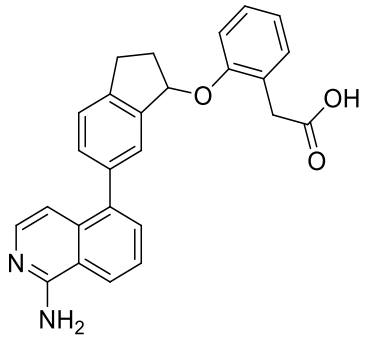
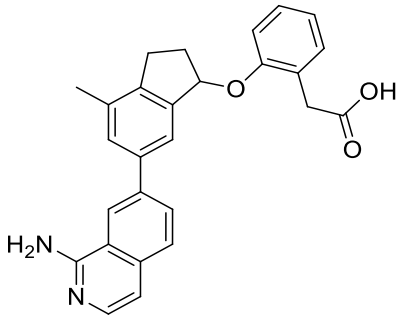
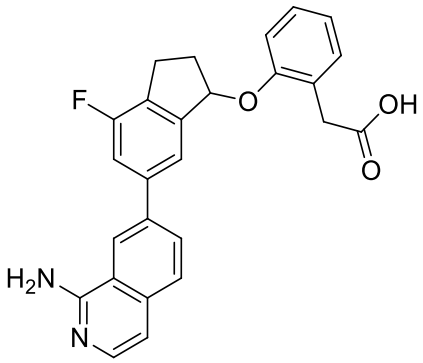
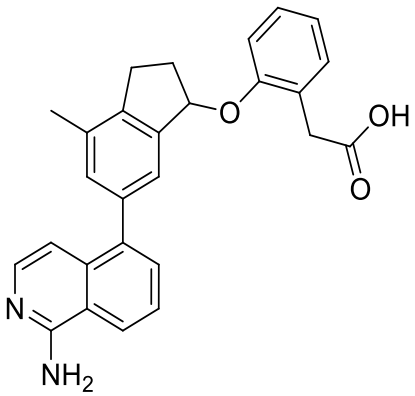
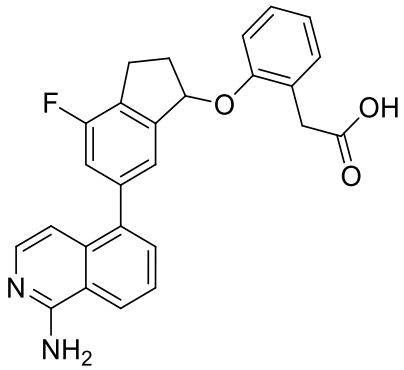
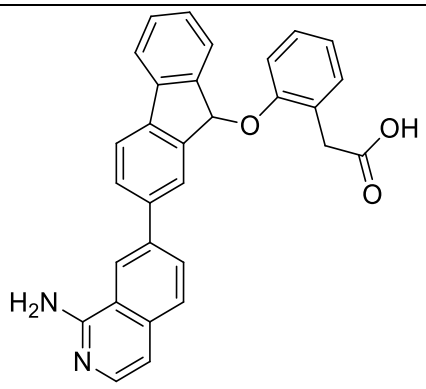
En ciertas formas de realización, R^D, independientemente para cada aparición, representa H o alquilo.

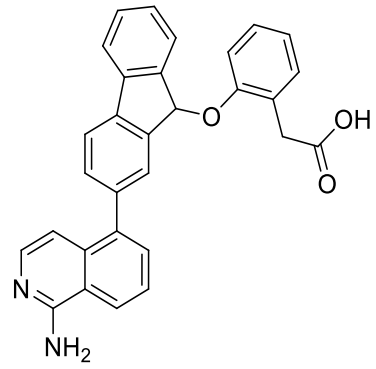
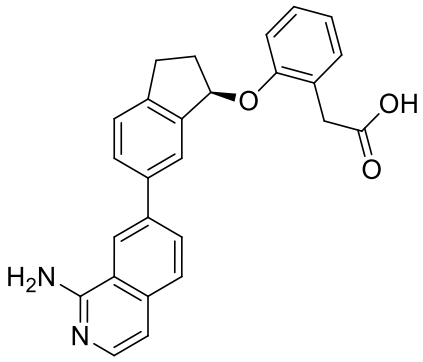
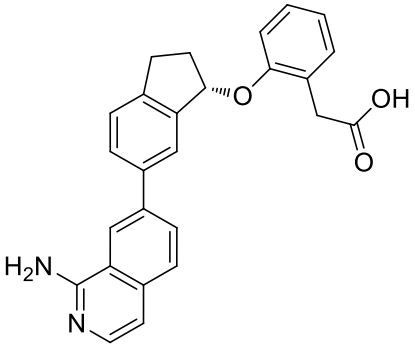
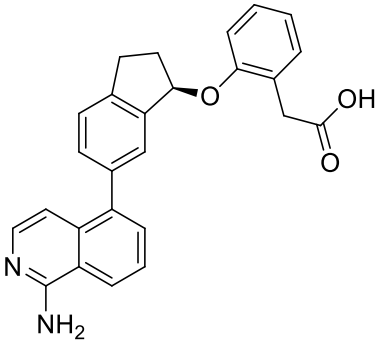
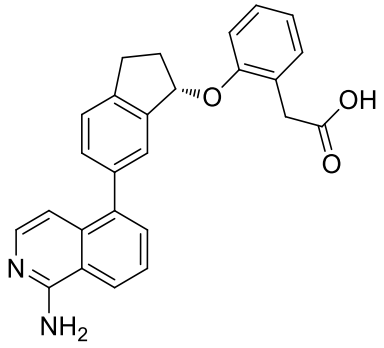
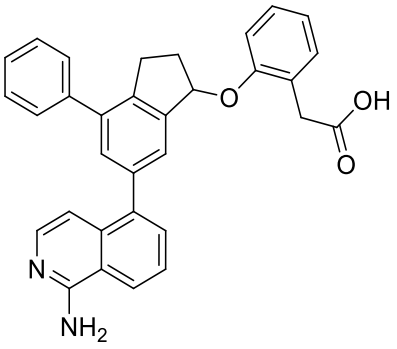
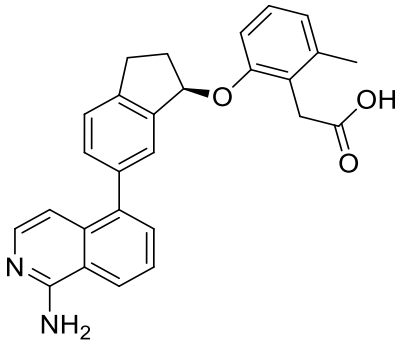
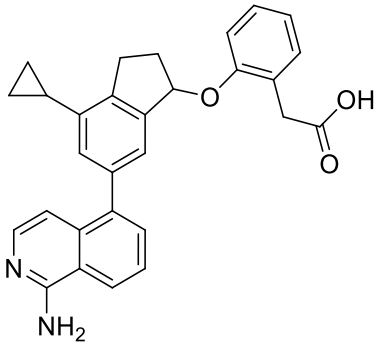
En ciertas formas de realización, R^B representa H.

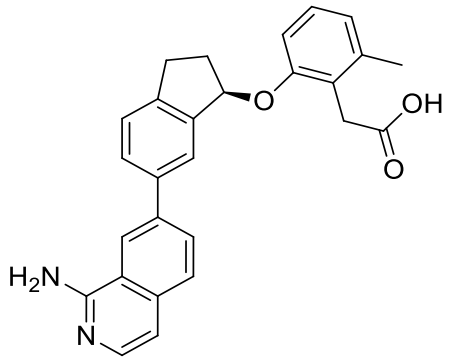
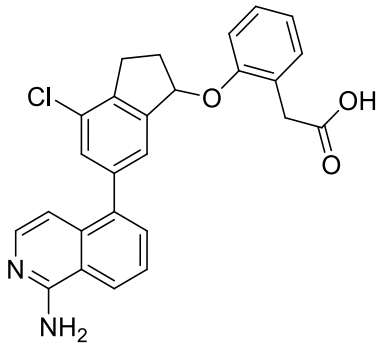
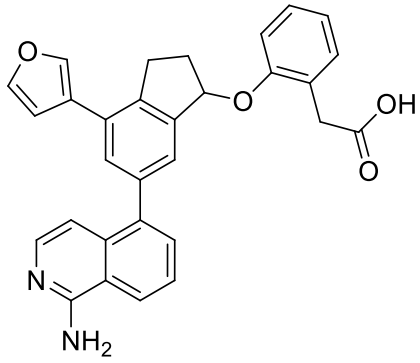
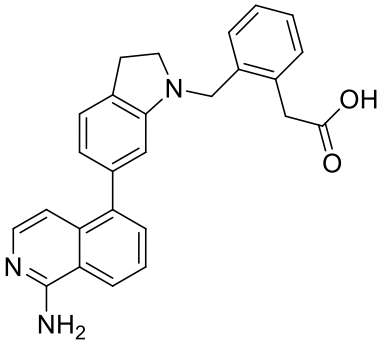
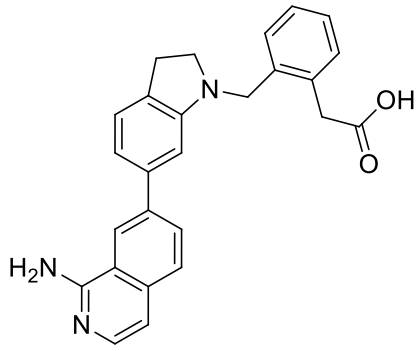
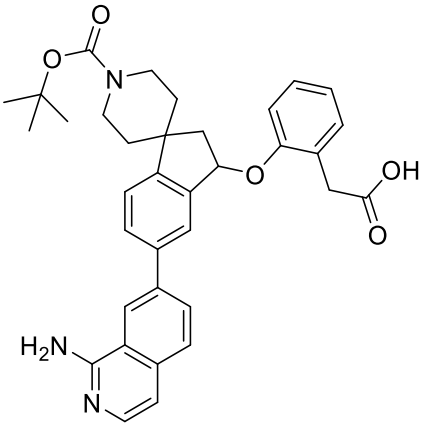
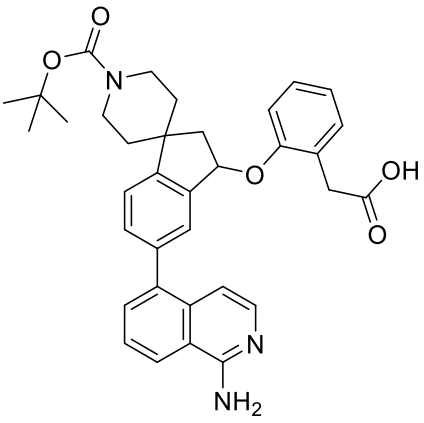
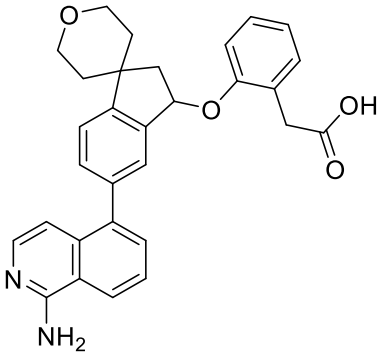
En ciertas formas de realización, R^B representa cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

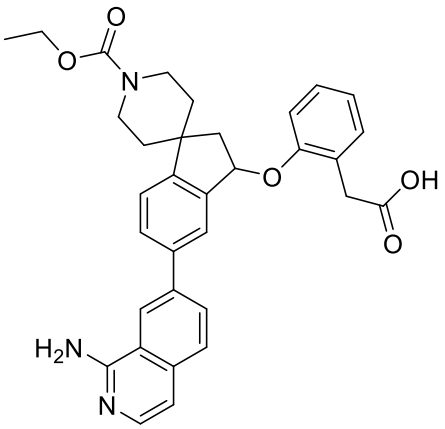
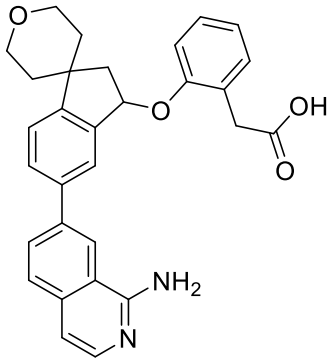
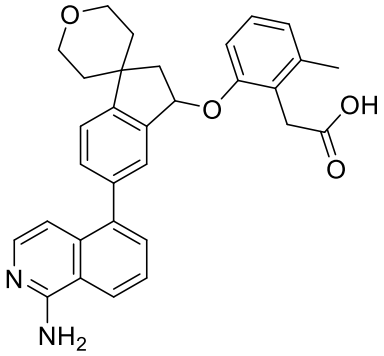
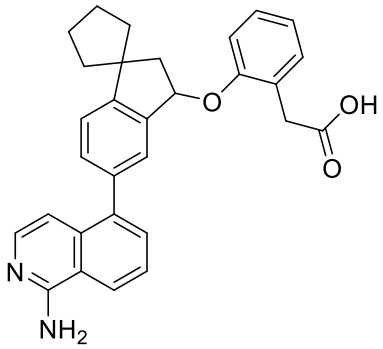
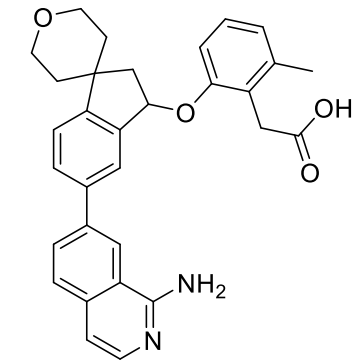
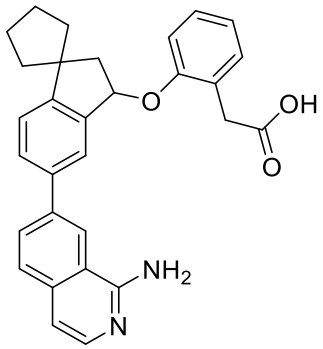
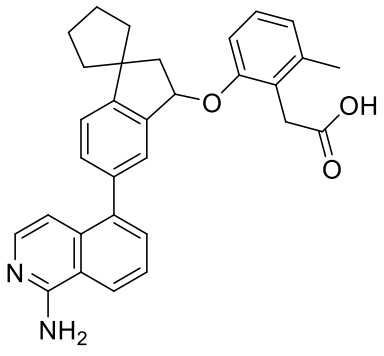
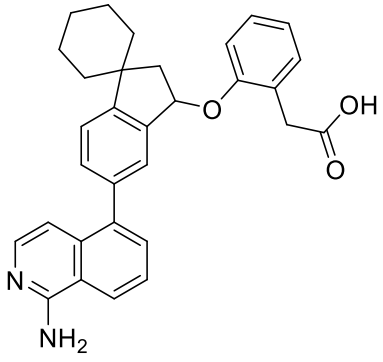
En ciertas formas de realización, dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización de este tipo, dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo sustituido. En ciertas formas de realización, R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo. En algunas formas de realización, R^A representa H.

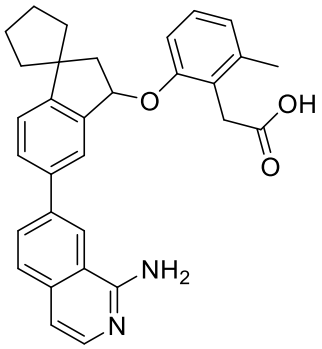
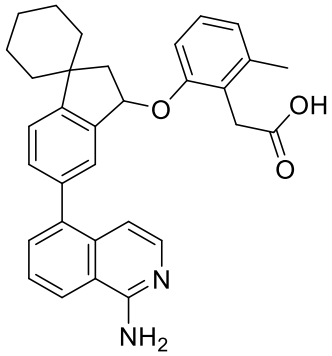
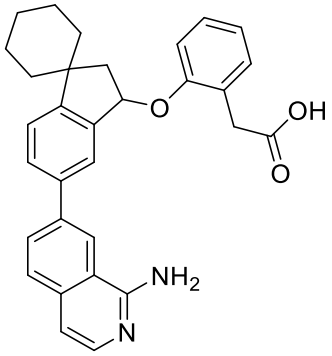
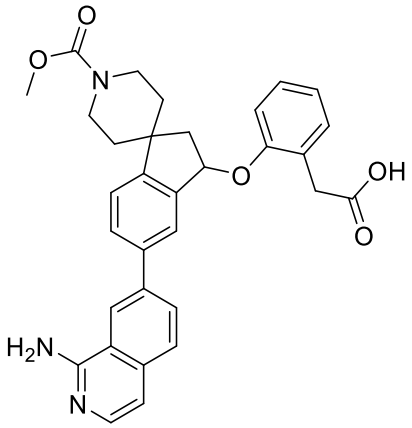
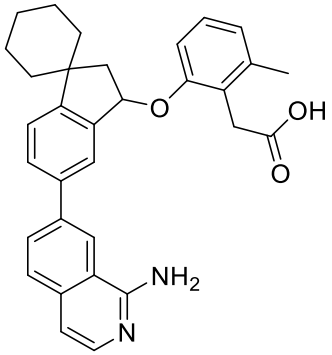
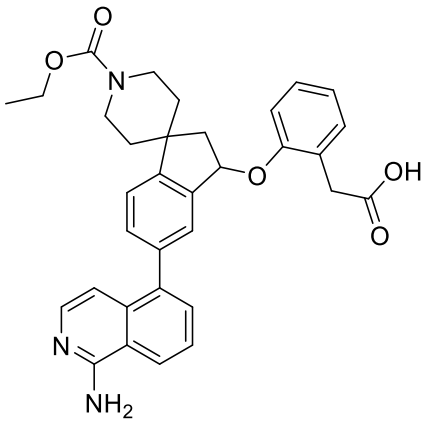
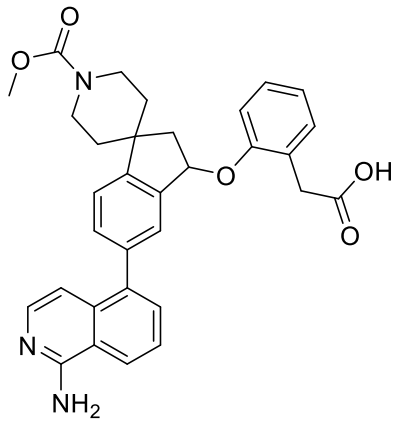
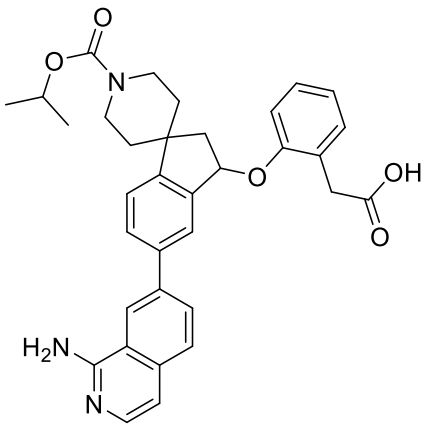
En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (III) se selecciona de la siguiente tabla de compuestos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos:

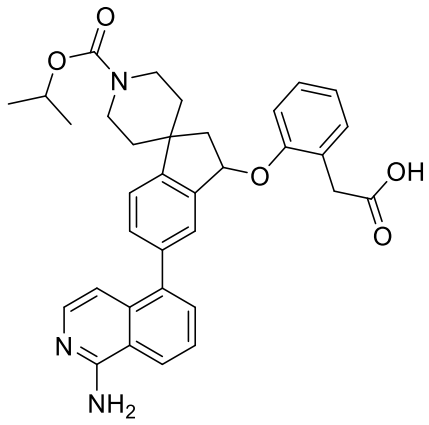
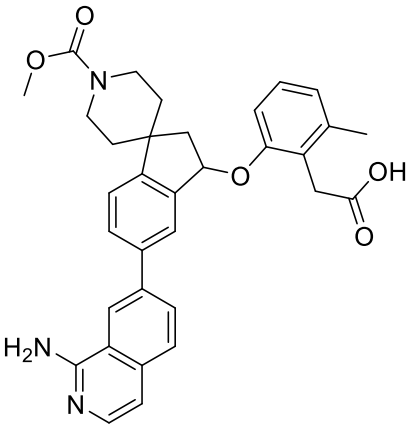
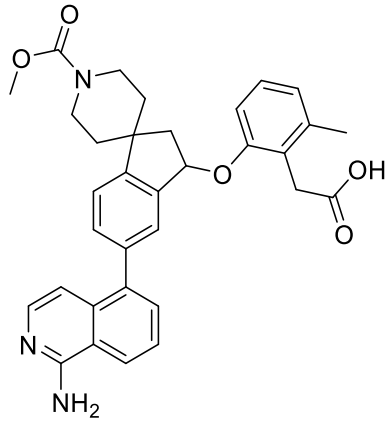
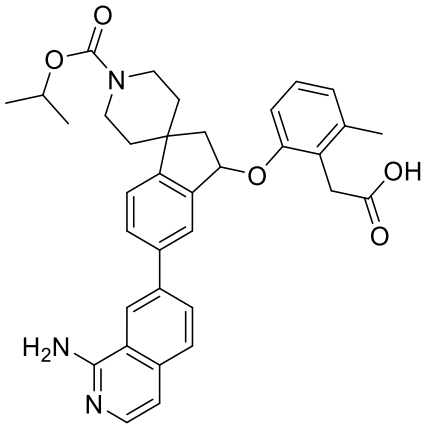
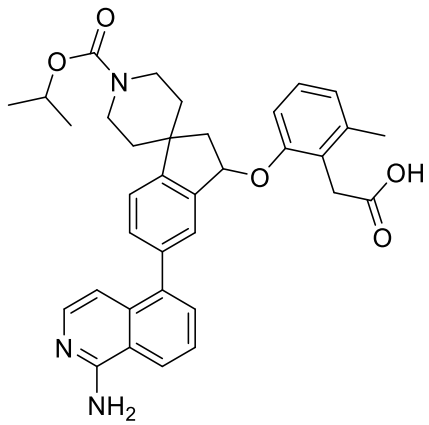
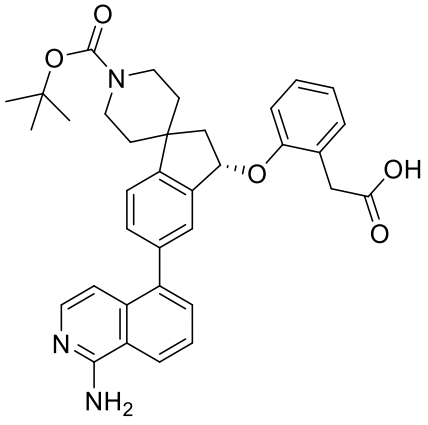
	
	
	
	

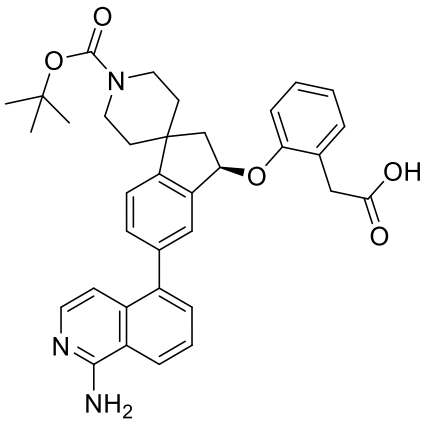
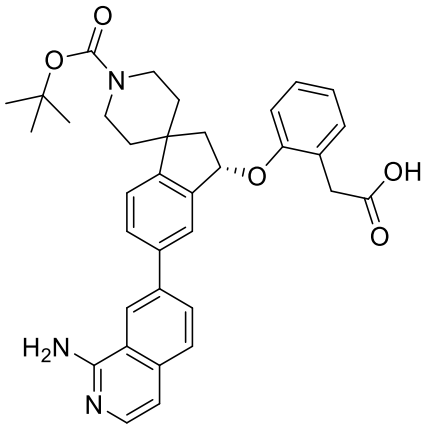
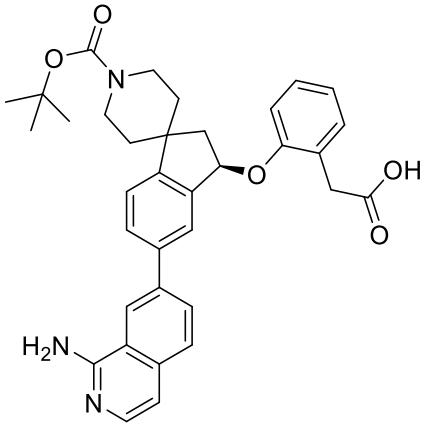
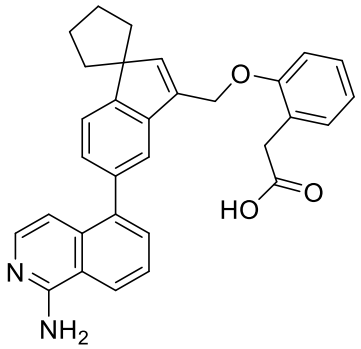
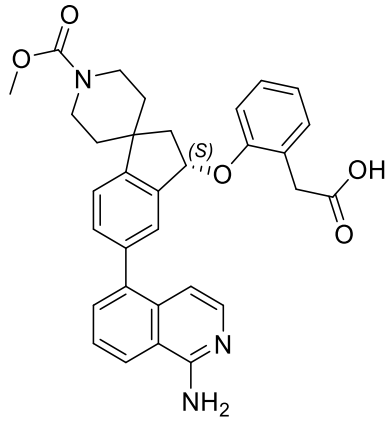
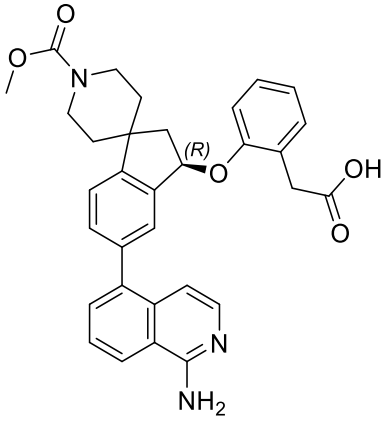
	
	
	
	

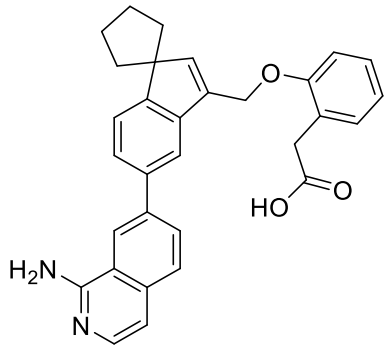
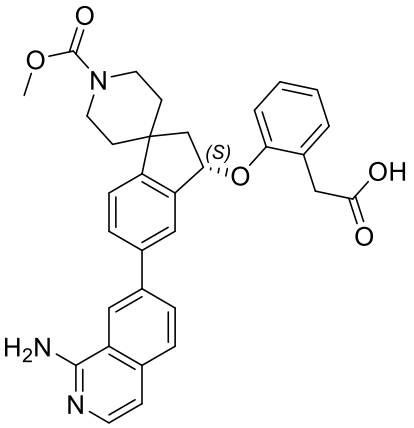
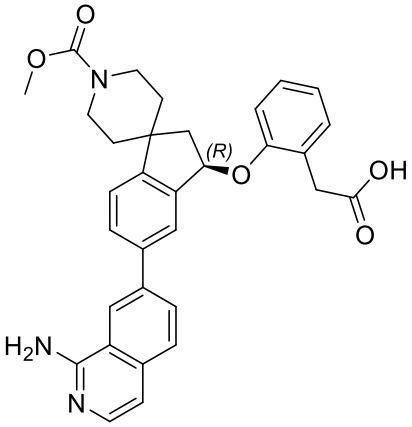
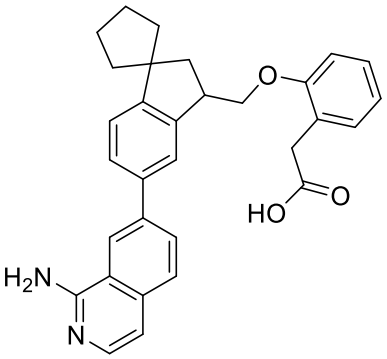
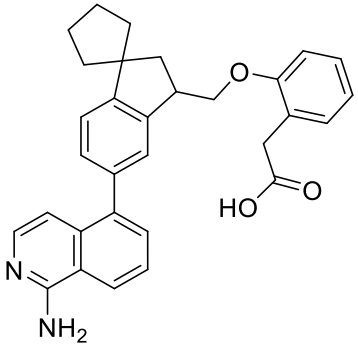
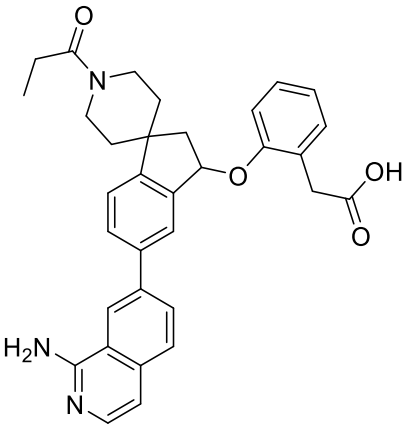
	
	
	
	

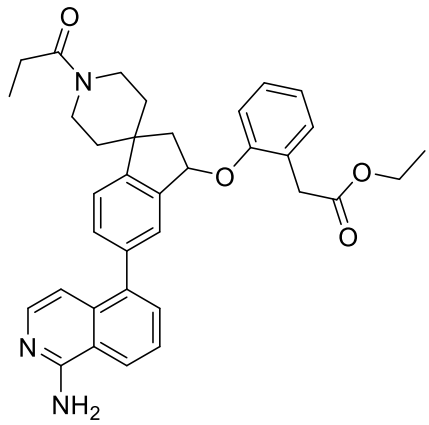
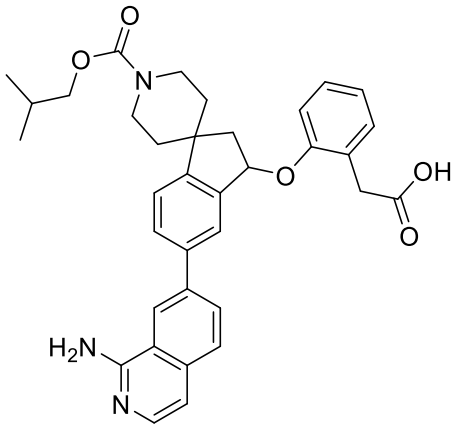
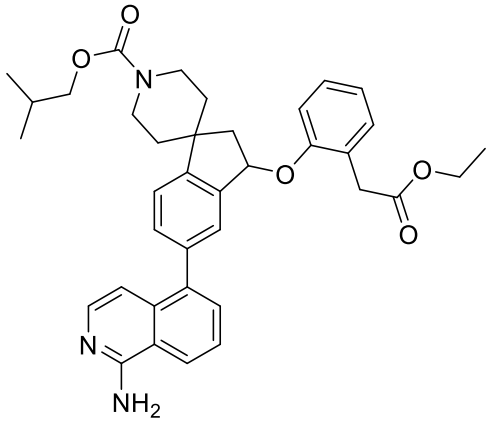
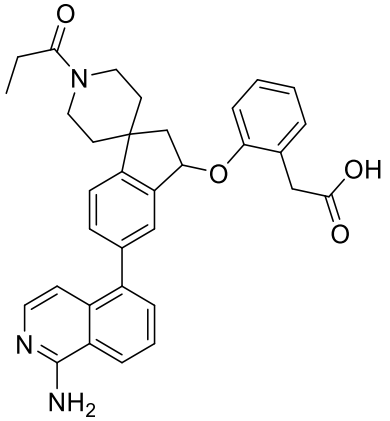
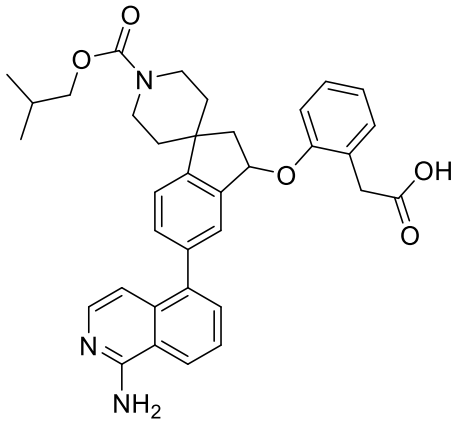
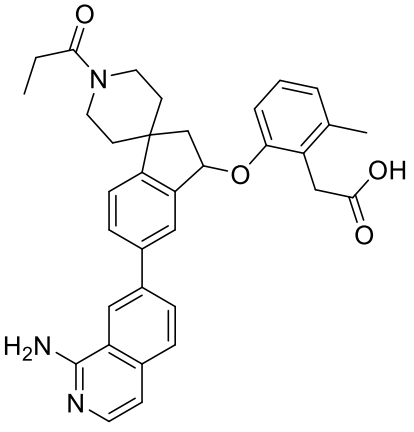
	
	
	
	

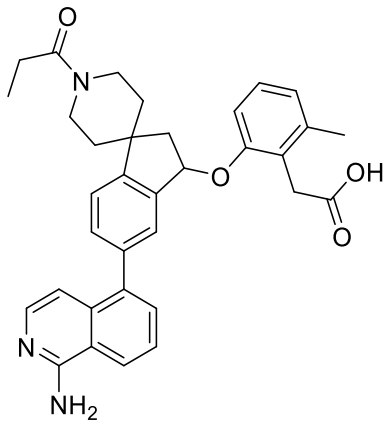
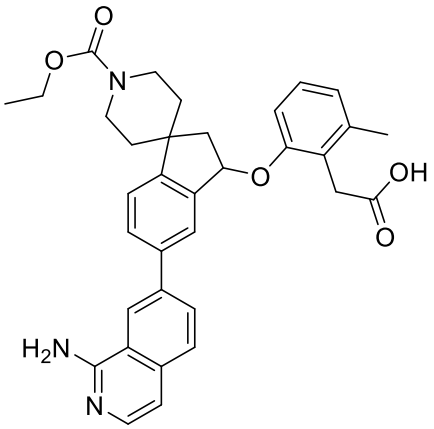
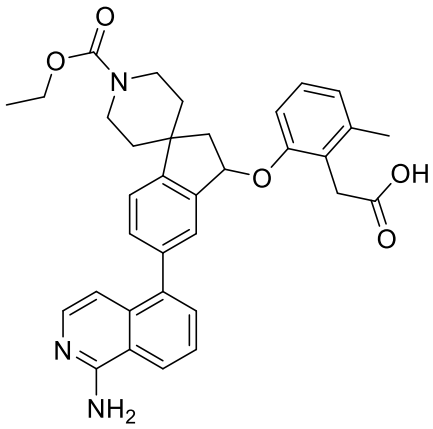
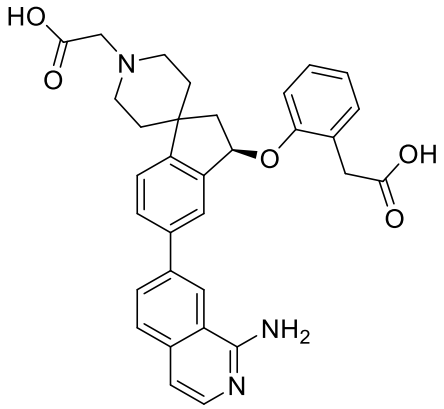
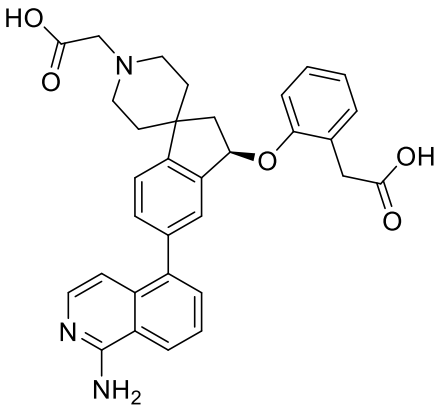
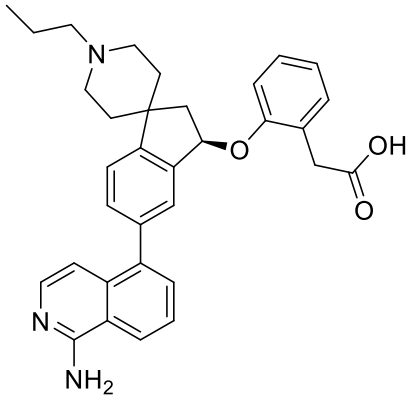
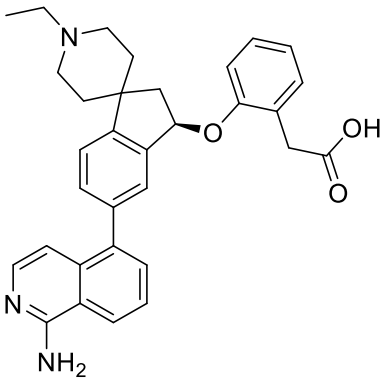
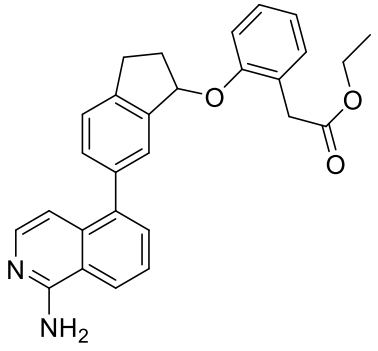
	
	
	
	

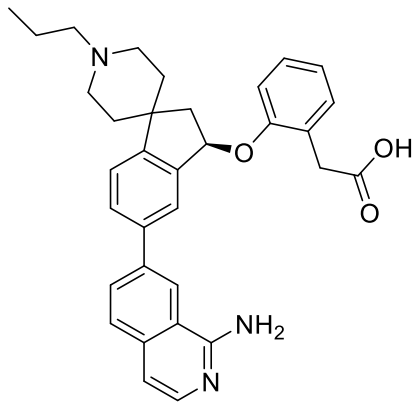
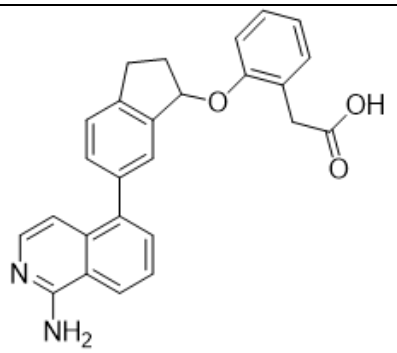
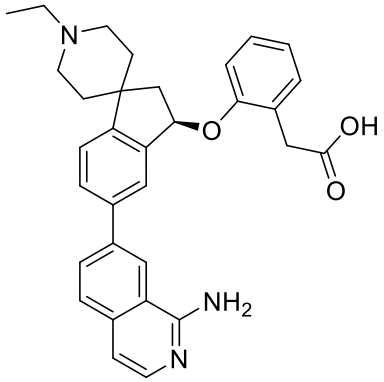
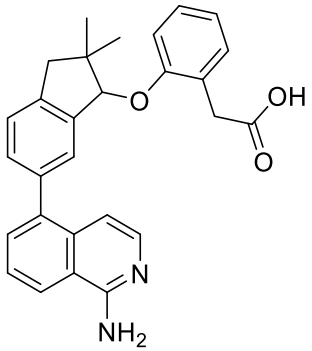
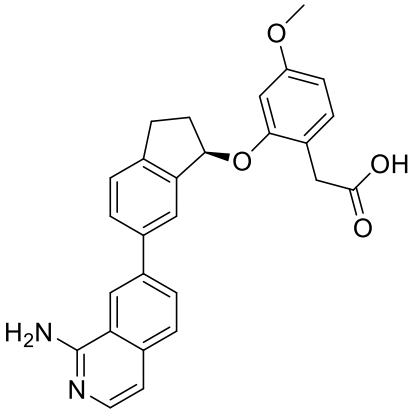
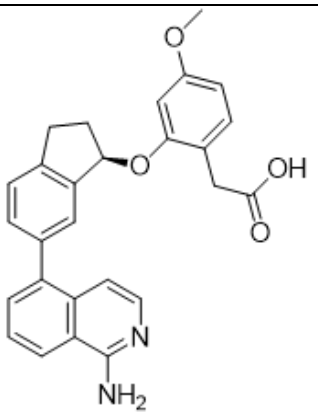
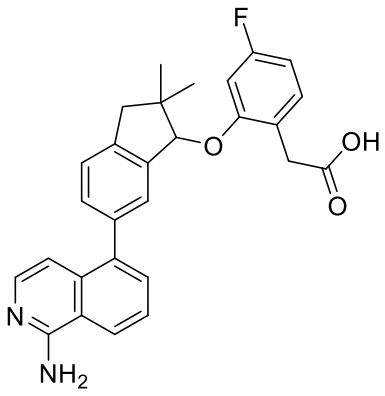
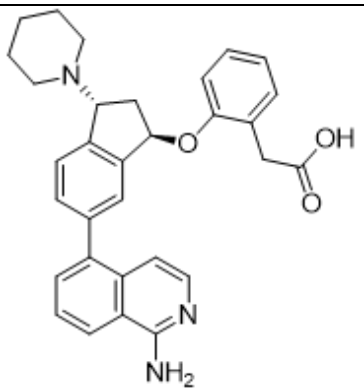
	
	
	

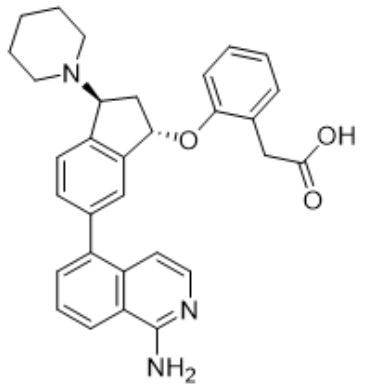
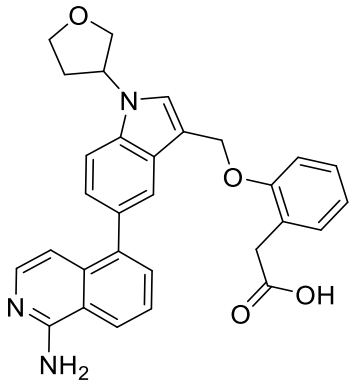
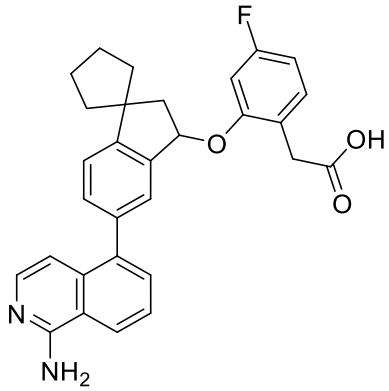
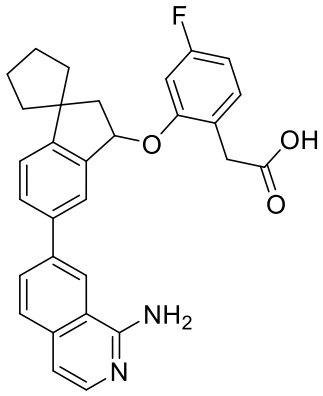
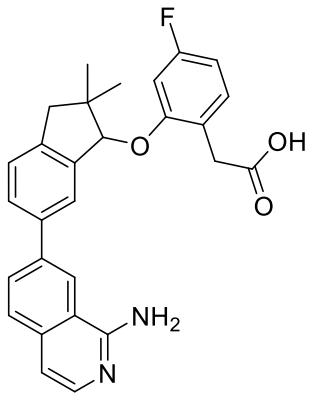
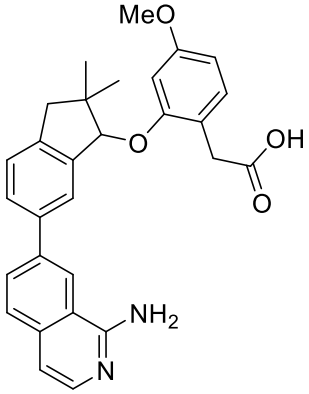
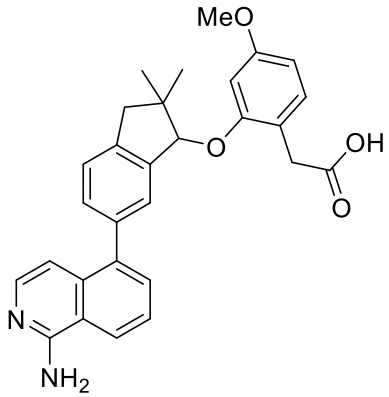
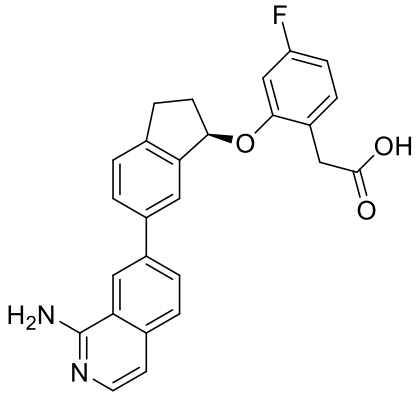
	
	
	

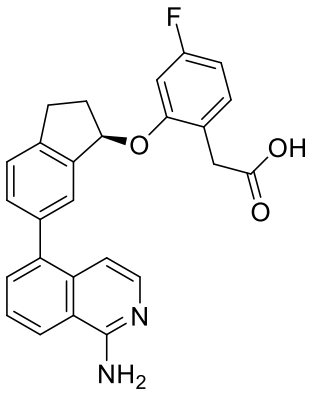
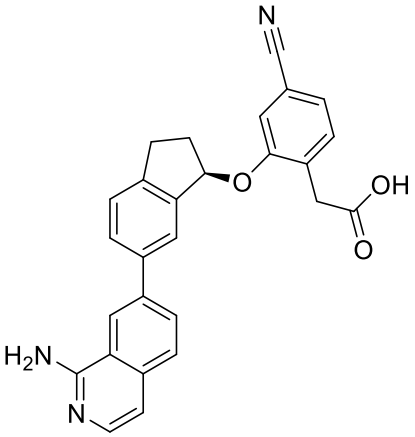
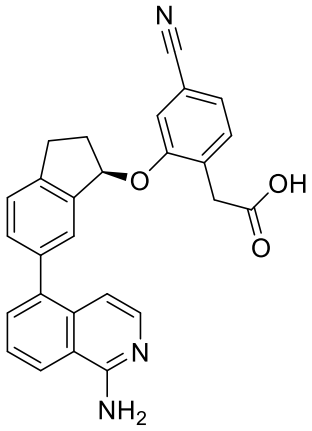
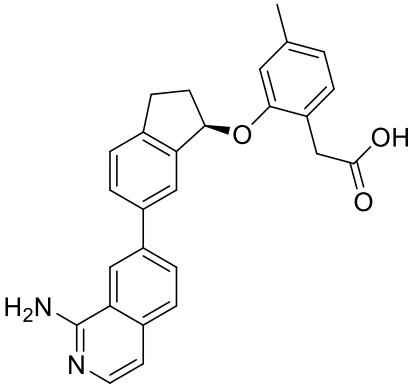
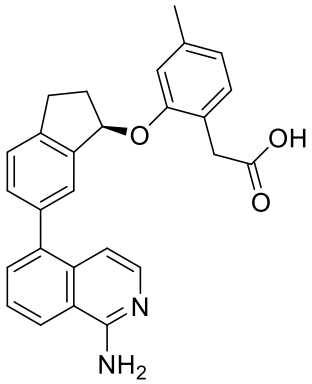
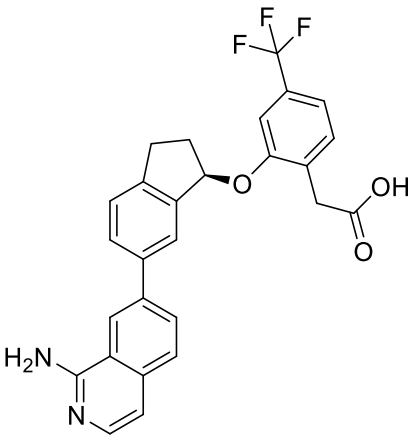
	
	
	

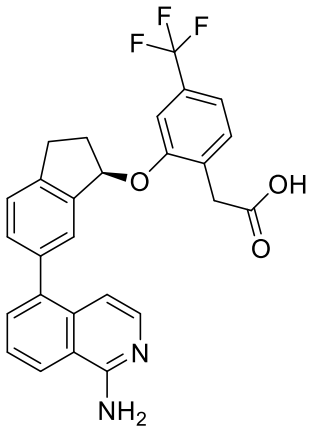
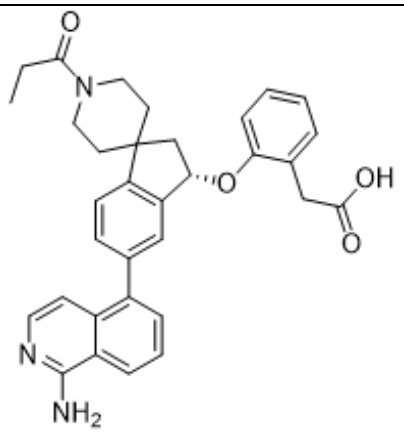
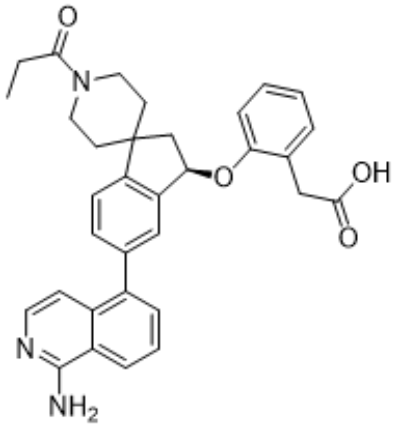
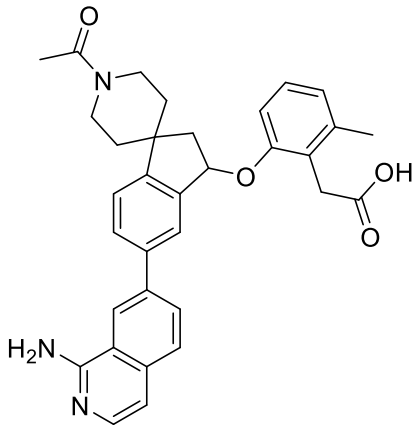
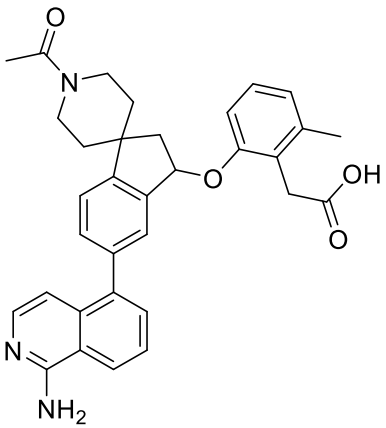
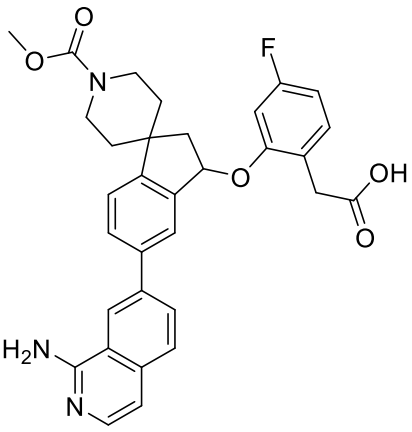
	
	
	

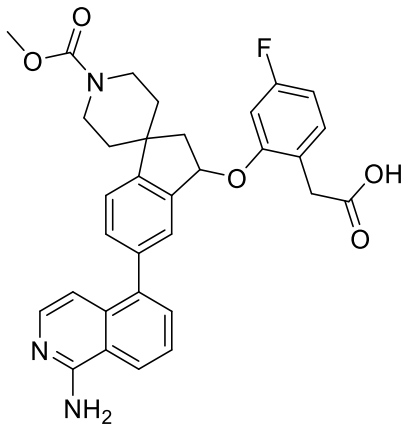
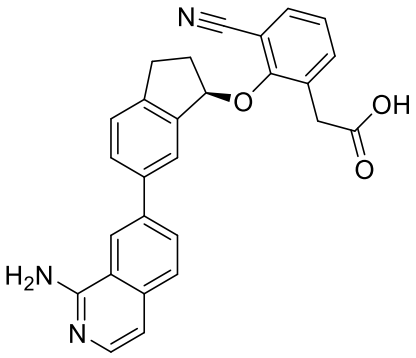
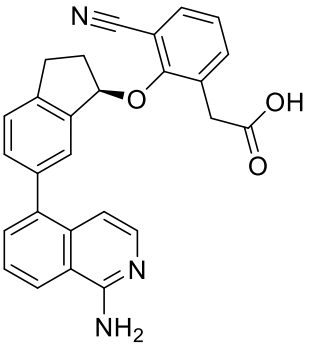
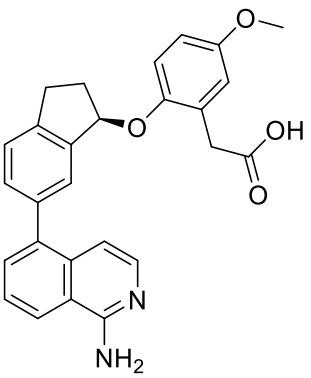
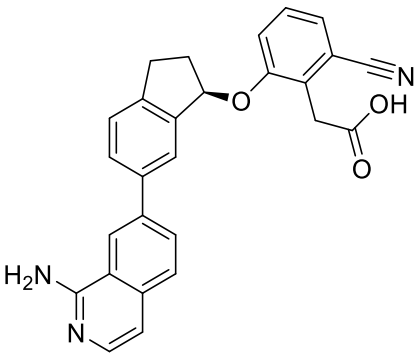
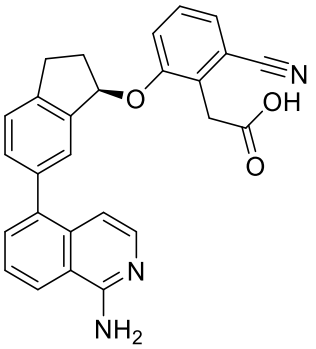
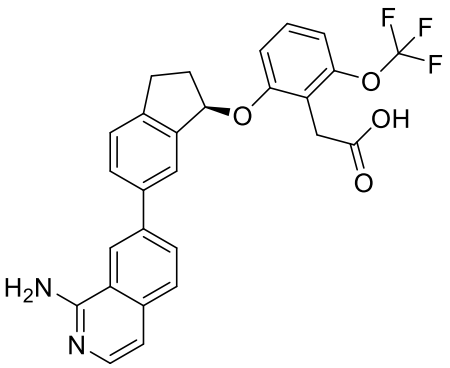
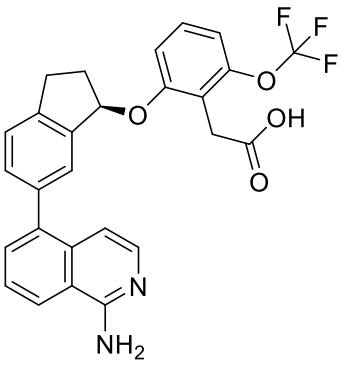
	
	
	
	

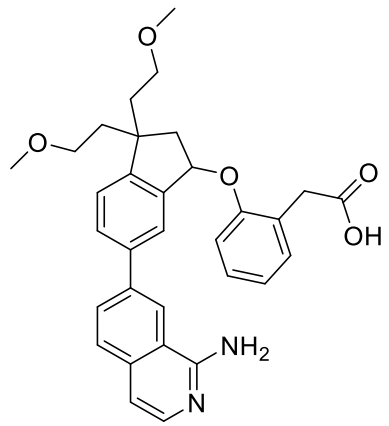
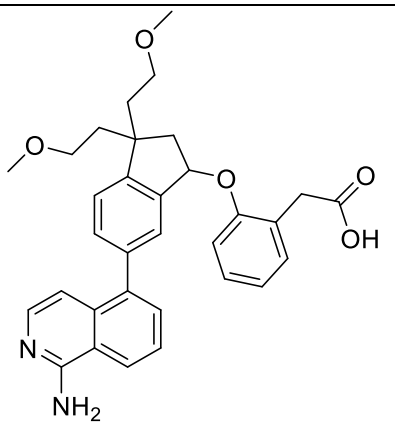
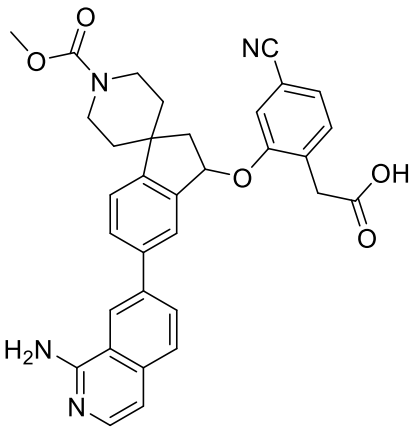
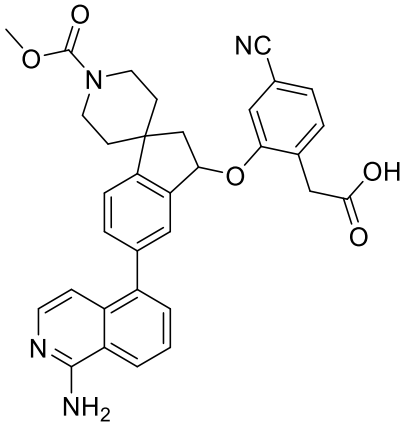
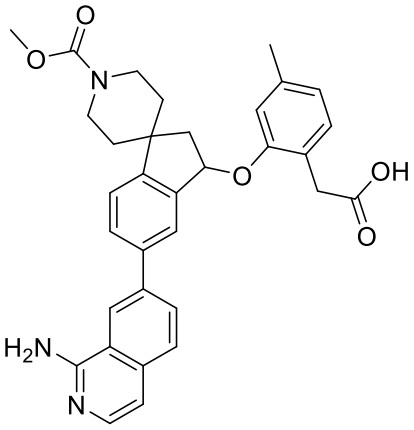
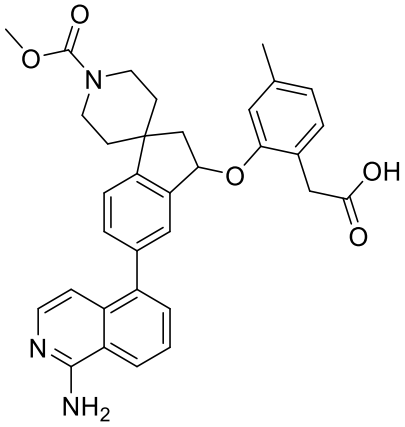
	
	
	
	

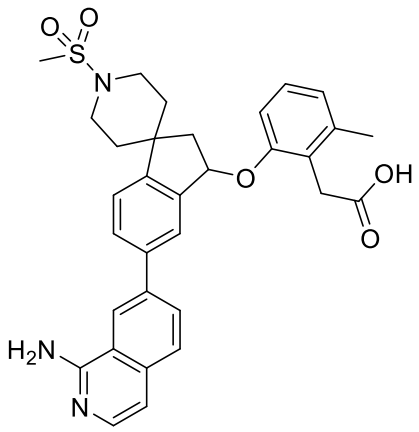
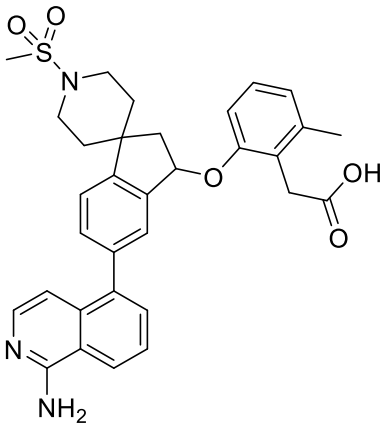
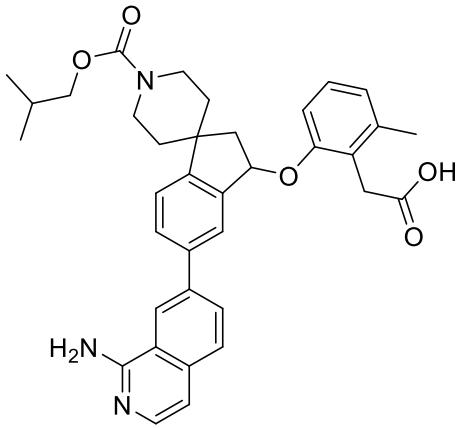
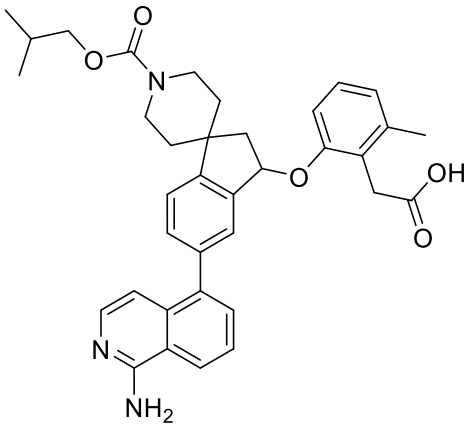
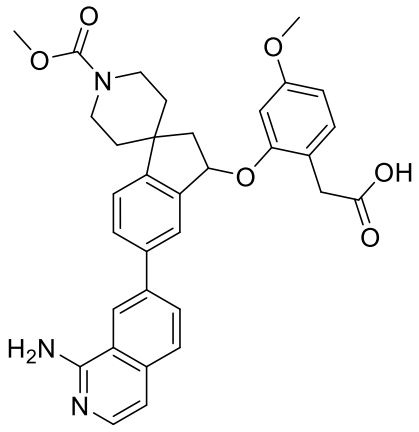
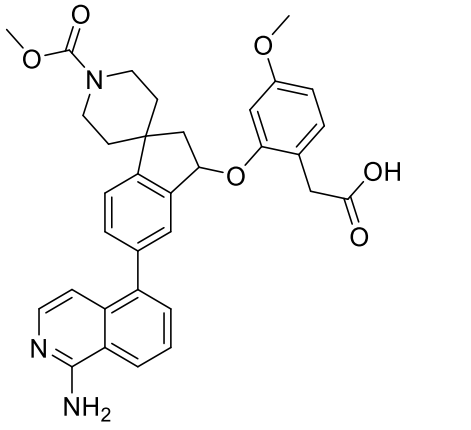
	
	
	
	

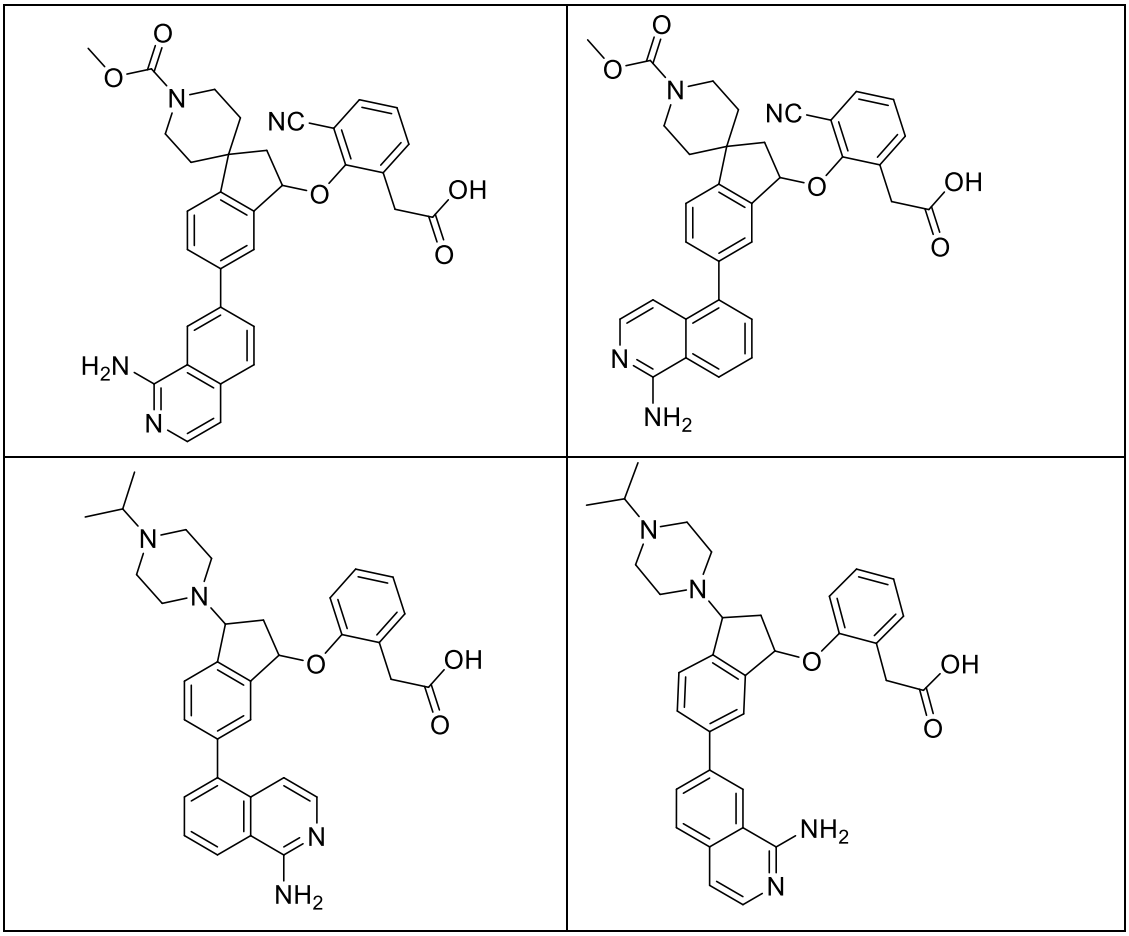
	
	
	

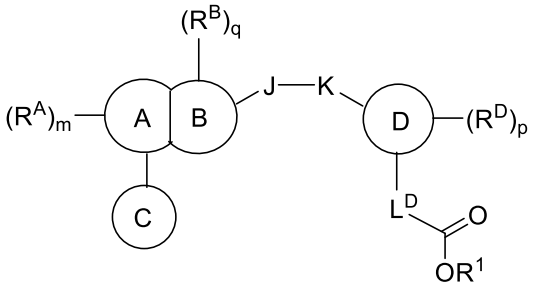
	
	
	



.

La presente invención también proporciona compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (IV), y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos:



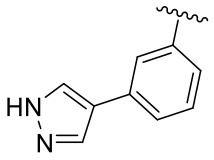
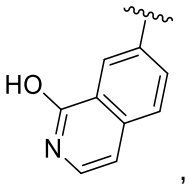
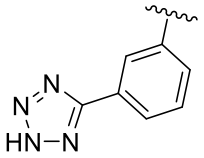
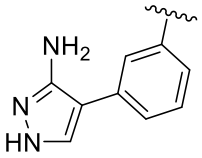
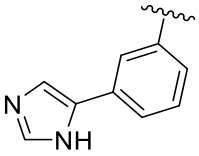
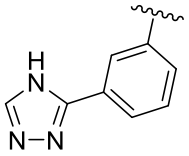
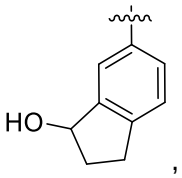
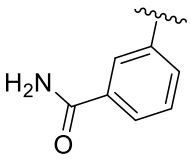
(IV);

en donde:

el anillo (A) es arileno o heteroarileno;

el anillo (B) es arileno o heteroarileno;

el anillo (A) está fusionado al anillo (B) en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo C se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

el anillo D es arilo o heteroarilo;

J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)– o  ;

K representa un enlace, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–,
–CH(alquilo)– o –CH(cicloalquilo)–;
en donde al menos uno de J y K es un enlace, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquilo)– o –CH(arilo)–;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–, –CH(alquilo)–, –CH(cicloalquilo)–, $–CHNH_2–$, –CH(NH(alquilo))–, –CH(NH(cicloalquilo))– o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi, (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –

C(O)OH, –C(O)NH_2–, –C(O)N(alquilo)$_2$–,
–CH_2C(O)OH, –NO_2, –CH_2NH(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH(Boc),
–CH_2N(Boc)(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH((cicloalquil)alquilo),
–CH_2N(alquil)(cicloalquilo), –CH_2N(alquil)((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo),
–NH((heterocicloalquil)alquilo), –N(alquilo)$_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo,
–N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), –CH_2O(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido),
–C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo) o –CH_2N(alquilo)$_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, –CH_2C(O)OH, –C(O)NH_2, –C(O)NH(cicloalquilo),
–C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo),
-S(O)$_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo o tosilo, o es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido; o dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, –NH_2, -NH(Ac), -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, -NH(CO)(alquilo), –CH_2NH_2, -CH_2NHC(O)(alquilo), –C(O)NH_2, –C(O)OH o –NHC(O)O(alquilo), o es alquilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

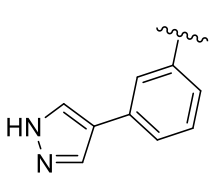
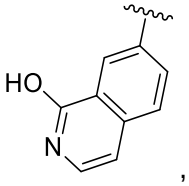
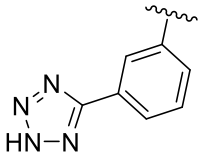
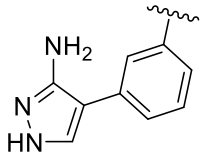
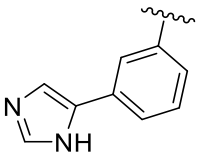
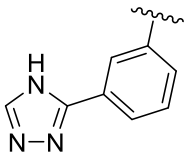
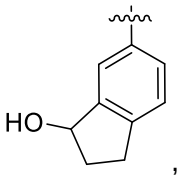
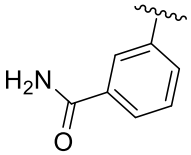
cada uno de m, p y q es independientemente 0, 1 o 2.

En ciertas formas de realización, en el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (IV):

el anillo  es arileno;

el anillo  es heteroarileno;

el anillo A está fusionado al anillo B en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo C se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

el anillo D es arilo;

J representa $–CH_2–$;

K representa un enlace o –O–;

L^D representa $–CH_2–$;

R^A representa H;

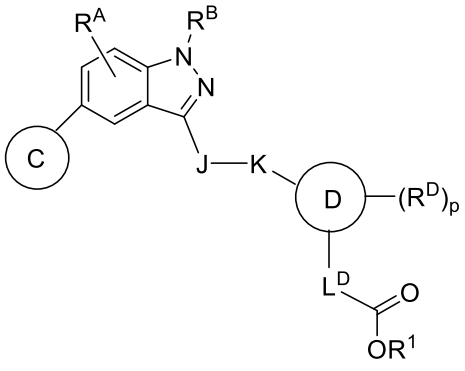
R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo o alquilo;

R^D representa H;

R^1 representa H; y

cada uno de m, p y q es independientemente 0, 1 o 2.

En algunas formas de realización, el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (IV) tiene la estructura de la Fórmula (IVa):

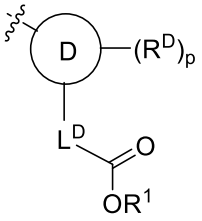
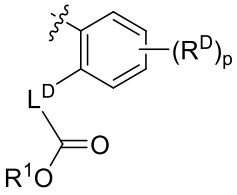

(IVa).

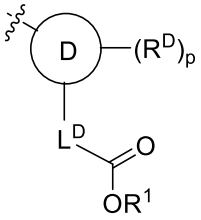
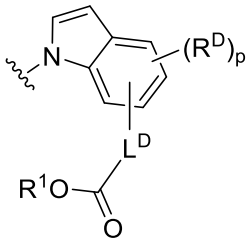
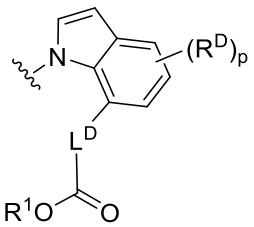
En ciertas formas de realización, J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –

C(O)–, –O–, –S–,

–S(O)–, –SO_2–, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, –$C(alquilo)_2$–, –CH(cicloalquilo)– o  .

En ciertas formas de realización, –J–K– representa –CH_2-O– o –CH_2–.

En ciertas formas de realización,  representa  .

En ciertas formas de realización, el anillo  es heteroarilo bicíclico. Por ejemplo, en algunas formas de realización,  representa  , por ejemplo,  .

En ciertas formas de realización, cada uno de m, p y q es independientemente 0 o 1.

En ciertas formas de realización, R^1 es H.

En ciertas formas de realización, L^D representa –CH_2–.

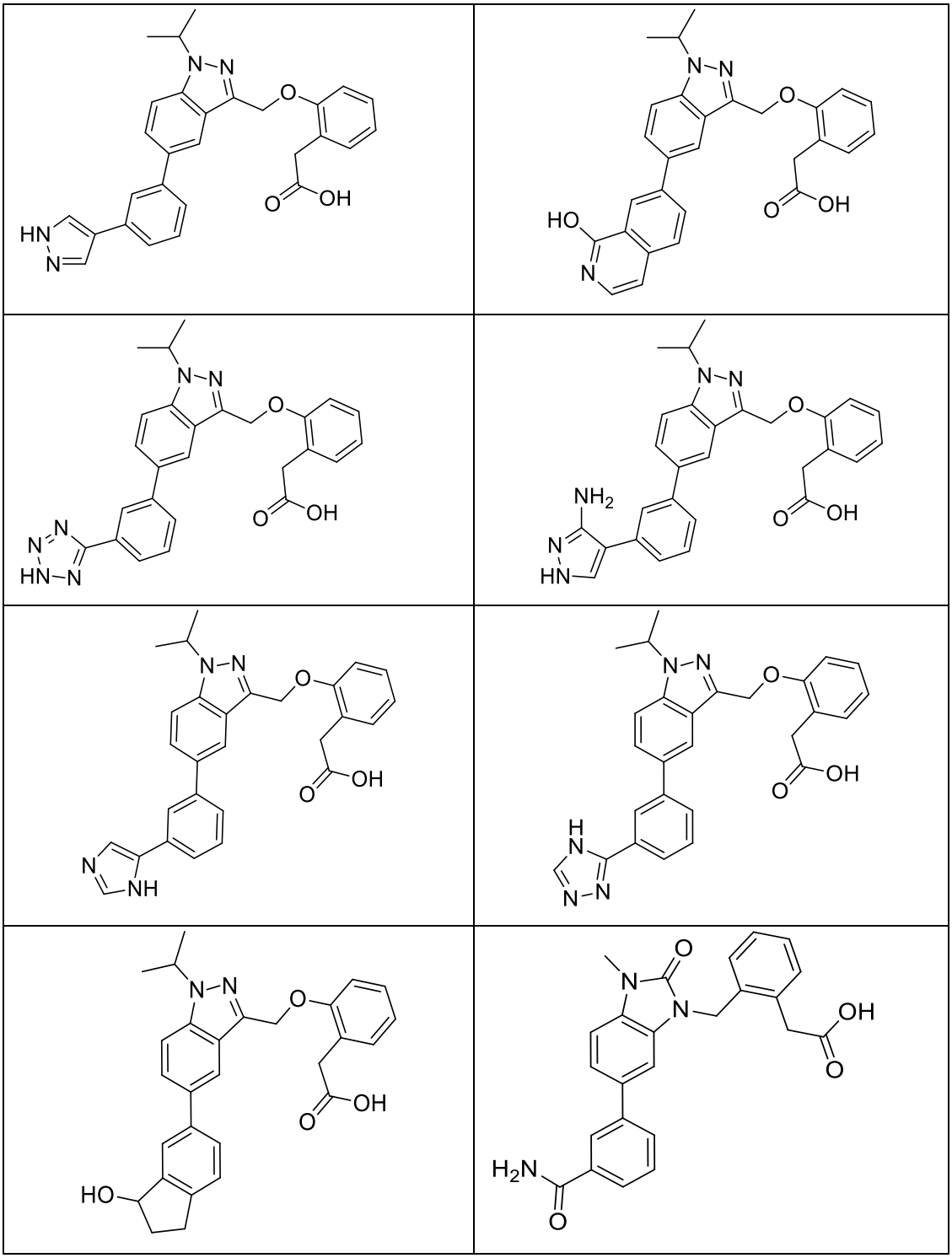
En ciertas formas de realización, R^D representa H.

En ciertas formas de realización, R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo o alquilo. En ciertas formas de realización, R^B representa cicloalquilo o heterocicloalquilo. En formas de realización adicionales, dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de realización, R^A representa H.

En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (IV) se selecciona de la siguiente tabla de compuestos y sales aceptables desde el punto de vista

farmacéutico de estos:



.

Composiciones farmacéuticas

La invención provee composiciones farmacéuticas, cada una de las cuales comprende uno o más compuestos de la invención, o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y un vehículo aceptable desde el punto de vista

farmacéutico. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una pluralidad de compuestos de la invención, que pueden incluir sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica de la invención comprende además al menos un agente farmacéuticamente activo adicional distinto de un compuesto de la invención. Dicho al menos un agente farmacéuticamente activo adicional puede ser un agente útil en el tratamiento de una enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante.

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

Métodos de uso

La presente invención provee compuestos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, que son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante.

En ciertos aspectos, la invención provee un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este para usar como un medicamento.

En ciertos aspectos, la invención provee métodos para tratar o prevenir una enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante. El método incluye la Etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, tratando o previniendo así la enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante. Al reducir la actividad de calicreína en el sujeto, se trata la enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante.

Como alternativa, en ciertos aspectos, la invención provee un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para el tratamiento de una enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante.

Como alternativa, en ciertos aspectos, la invención provee el uso de un

compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la elaboración de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante.

Tal como se usa en la presente, una "enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante" se refiere a cualquier enfermedad o condición en la que es deseable reducir actividad de una calicreína. Por ejemplo, puede ser deseable reducir la actividad de una calicreína en el contexto de una activación o hiperactivación inapropiada de una calicreína.

En ciertas formas de realización, la enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante se caracteriza por una actividad aberrante de la peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5).

En ciertas formas de realización, la enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante es una enfermedad de la piel.

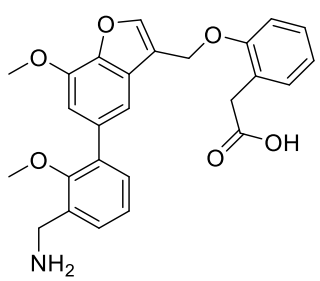
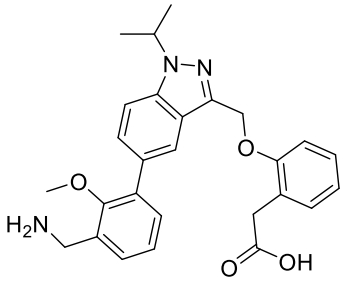
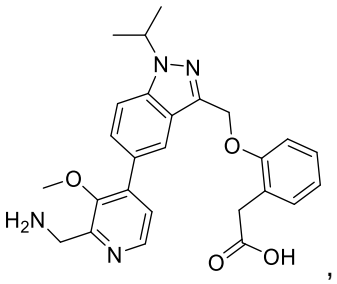
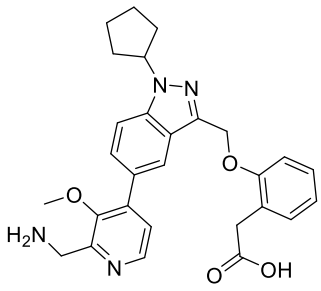
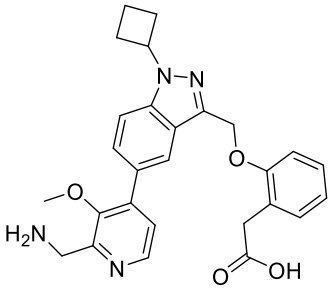
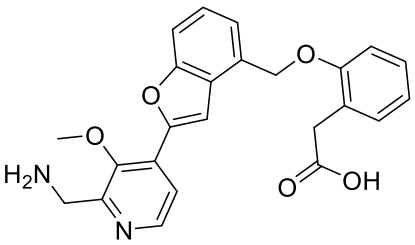
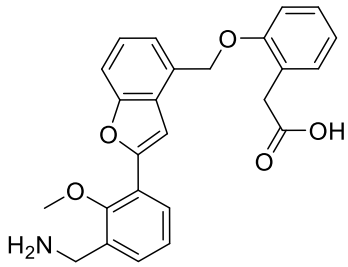
En ciertas formas de realización, la enfermedad de la piel es eczema, eczema atópico, dermatitis atópica, eritroderma (IE) ictiosiforme (escamosa), rosácea o una infección de la piel.

En ciertas formas de realización, la enfermedad o condición es el síndrome de Netherton.

En ciertas formas de realización, la enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante se selecciona del grupo que consiste en hipersensibilidad del sistema inmunológico (atopía), síndrome de hiper IgE, alergias (que incluyen alergias a los alimentos y agentes transportados por aire), asma, asma alérgica, inflamación crónica, rinitis, conjuntivitis, angioedema, eosinofilia, esofagitis eosinofílica, retardo del crecimiento, falla del desarrollo, tricorrexis invaginata (TI), infecciones del tracto respiratorio, infecciones sistémicas y trastornos gastrointestinales.

En ciertas formas de realización, la enfermedad o condición es cáncer. El cáncer se puede seleccionar entre cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, glioblastoma multiforme y neuroblastoma.

En ciertos aspectos, la invención provee métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

En algunas de dichas formas de realización, la enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante se caracteriza por una actividad aberrante de la peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5).

En ciertas formas de realización, la enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante es una enfermedad de la piel.

En ciertas formas de realización, la enfermedad de la piel es eczema, eczema atópico, dermatitis atópica, eritroderma (IE) ictiosiforme (escamosa), rosácea o una infección de la piel.

En ciertas formas de realización, la enfermedad o condición es el síndrome de Netherton.

En ciertas formas de realización, la enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante se selecciona del grupo que consiste en rinitis, conjuntivitis, angioedema, eosinofilia, esofagitis eosinofílica, retardo del crecimiento, falla del desarrollo, tricorrexis invaginata (TI), infecciones del tracto respiratorio, infecciones sistémicas y trastornos gastrointestinales.

En ciertas formas de realización, la enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante se selecciona del grupo que consiste en

hipersensibilidad del sistema inmunológico (atopía), síndrome de hiper IgE, alergias (incluyendo alergias a los alimentos y agentes transportados por aire), asma, asma alérgica e inflamación crónica.

En ciertas formas de realización, la enfermedad o condición es cáncer. El cáncer se puede seleccionar entre cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, glioblastoma multiforme y neuroblastoma.

Formulaciones, rutas de administración y dosificación

Los compuestos de la invención, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, se pueden formular como composiciones farmacéuticas y se pueden administrar a un huésped mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración que se haya seleccionado, por ejemplo, por vía oral o parenteral, por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, tópica o subcutánea. La invención también contempla vías de administración adicionales.

Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden administrar sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Estos pueden estar contenidos en cápsulas de gelatina dura o blanda, se pueden comprimir para hacer tabletas o se pueden incorporar directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica por vía oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más portadores aceptable desde el punto de vista farmacéuticos y se puede usar en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas, píldoras, cápsulas, pastas, cremas, ungüentos, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y otros similares. Dichas composiciones y preparados deben contener al menos un 0,1 % de compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje del compuesto activo en las composiciones y preparados, se puede variar y convenientemente pueden comprender entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 60 % del peso de una determinada forma de dosificación unitaria. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz, tal como después de su administración a un sujeto humano.

Los comprimidos, pastillas, píldoras, cápsulas y otros similares también pueden contener los siguientes portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico: aglutinantes tales como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de

maíz, almidón de papa (patata), ácido algínico y otros similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede agregar un agente endulzante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante tal como menta piperina, aceite de gaulteria o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, además de los materiales del tipo anterior puede contener un vehículo líquido, por ejemplo un aceite vegetal o un polietilenglicol. Puede haber presentes otros diversos materiales como recubrimientos o que modifiquen de otra manera la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas se pueden recubrir con gelatina, cera, Shellac o azúcar y otros similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente endulzante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante, y saborizante, tal como un sabor de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material que se utilice en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser aceptable desde el punto de vista farmacéutico y sustancialmente no tóxico en las cantidades que se empleen. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparados y dispositivos de liberación sostenida.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones se pueden preparar en agua o en una solución acuosa fisiológicamente aceptable, opcionalmente mezclada con un tensioactivo no tóxico. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de estos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estos preparados contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéuticas apropiadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden un compuesto de la invención que están adaptadas para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones estériles para inyectar o infundir, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de elaboración y almacenamiento. El portador líquido puede ser un solvente o un medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y otros similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas apropiadas de estos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La

prevención de la acción de microorganismos se puede conseguir utilizando distintos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, reguladores de pH o cloruro de sodio. Se puede obtener una absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes que demoran la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto de la invención en la cantidad necesaria al solvente apropiado, junto con varios de los otros ingredientes que se mencionaron anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación pueden incluir el secado al vacío y las técnicas de liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional que se desee, que deba estar presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.

Para la administración tópica, los compuestos de la invención se pueden aplicar en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para su uso en aplicaciones dermatológicas, que puede ser sólido o líquido.

Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y otros similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en las cuales se pueden disolver o dispersar los compuestos de la presente en niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden agregar adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un determinado uso. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar desde almohadillas absorbentes, se pueden usar para impregnar vendas y otros apósitos, o se pueden rociar sobre el área afectada mediante el uso de rociadores de aerosol o del tipo bomba.

También se pueden emplear espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos para formar pastas, geles, ungüentos, jabones y otros similares que se puedan untar, para aplicarlos directamente a la piel del usuario.

Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden usar para administrar los compuestos de la invención a la piel son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Jacquet y col., (Patente de los EEUU N°: 4.608.392; incorporada en la presente a modo de referencia), Geria (Patente de los EEUU N°: 4.992.478; incorporada en la presente a modo de referencia), Smith y col., (Patente de los EEUU N°: 4.559.157; incorporada en la presente a modo de referencia) y Wortzman (Patente de los EEUU N°: 4.820.508; incorporada en la presente a modo de referencia).

Las dosificaciones útiles de los compuestos de la invención se pueden determinar, al menos inicialmente, comparando su actividad *in vitro* y su actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de las dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la Patente de los EEUU N°: 4.938.949 (incorporada en la presente a modo de referencia).

La cantidad de un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, que es necesaria usar en el tratamiento variará no solo dependiendo del compuesto o la sal en particular que se seleccione, sino también dependiendo de la vía de administración, de la naturaleza de la condición que se está tratando y de la edad y condición del paciente y, en última instancia, quedará a discreción del médico o clínico que lo atienda.

Sin embargo, en general, una dosis apropiada estará dentro del rango entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día, por ejemplo, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 90 mg/kg de peso corporal por día, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 75 mg por kilogramo de peso corporal por día, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día, o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día.

Los compuestos de la invención, o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se pueden formular convenientemente en la forma de una dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene entre 5 y 1000 mg, entre 10 y 750 mg o entre 50 y 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. En una forma de realización, la invención provee una composición que comprende un compuesto de la invención, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este, formulado en una forma de dosificación unitaria con dichas características. La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas para administrarlas en rangos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más

subdosis por día. La subdosis en sí misma se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones discretas bastante separadas.

Los compuestos de la invención, o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este, también se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, otros agentes que son de utilidad para tratar o prevenir una enfermedad o condición caracterizada por una actividad de calicreína aberrante. Los compuestos de la invención, o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este, también se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, otros agentes que son de utilidad para tratar o prevenir una enfermedad o condición caracterizada por una actividad KLK5 aberrante. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este, también se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que sean útiles para tratar o prevenir el síndrome de Netherton.

Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de administración de liberación prolongada, de liberación retardada o de liberación sostenida, que son bien conocidos en la técnica. Dichos sistemas permiten evitar administraciones repetidas del compuesto activo, aumentando así la conveniencia para el sujeto y el médico. Hay muchos tipos de sistemas de liberación disponibles y son conocidos por los especialistas en la técnica. Puede ser deseable el uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo. Tal como se usa en la presente, una "liberación a largo plazo" se refiere a que el sistema de administración o implante está construido y dispuesto de manera que administre niveles terapéuticos del ingrediente activo durante al menos 30 días, y preferiblemente durante 60 días.

En ciertas formas de realización, un compuesto de la invención se formula para una administración intraocular, por ejemplo, para inyección directa o inserción con un dispositivo médico intraocular o en asociación con el este. En ciertas formas de realización, un compuesto de la invención se formula como una solución oftálmica. En ciertas formas de realización, un compuesto de la invención se puede administrar mediante una administración ocular, por ejemplo, mediante administración ocular local, incluyendo administración tópica, intravítrea, periocular, transescleral, retrobulbar, yuxtaescleral, supracoroidea o subtenoniana. Un compuesto de la invención se puede administrar mediante administración ocular solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos de la invención se pueden formular para depositarlos sobre un

dispositivo médico, lo que puede incluir cualquiera de una variedad de injertos, stents convencionales, incluyendo los injertos de stent, catéteres, balones, cestas u otro dispositivo que se pueda desplegar o implantar permanentemente dentro de un lumen corporal. Como un ejemplo particular, sería deseable disponer de dispositivos y métodos que puedan administrar los compuestos de la invención a la región de un cuerpo que ha sido tratada mediante una técnica de intervención.

En un ejemplo de forma de realización, se puede depositar un compuesto de la invención en el interior de un dispositivo médico, por ejemplo un stent, y se puede administrar al sitio de tratamiento para tratar una parte del cuerpo.

Los stents se han utilizado como vehículos para la administración de agentes terapéuticos (es decir, fármacos). Los stents intravasculares generalmente se implantan de manera permanente en vasos coronarios o periféricos. Los diseños de stent incluyen a aquellos de la Patente de los EEUU N°: 4.733.655 (Palmaz), la Patente de los EEUU N°: 4.800.882 (Gianturco) o la Patente de los EEUU N°: 4.886.062 (Wiktor). Dichos diseños incluyen stents metálicos y poliméricos, así como stents autoexpandibles y expandibles con balones. También se pueden usar stents para administrar un fármaco en el sitio de contacto con la vasculatura, según se describe en la Patente de los EEUU N°: 5.102.417 (Palmaz), la Patente de los EEUU N°: 5.419.760 (Narciso, Jr.), la Patente de los EEUU N°: 5.429.634 (Narciso, Jr.), y en las Solicitudes de Patente Internacional Nº WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) y WO 90/13332 (Cedars-Sanai Medical Center), por ejemplo.

El término "depositado" se refiere a que el compuesto se usa para recubrir, se adsorbe, coloca o incorpora de otra manera en el dispositivo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto puede estar incluido en materiales poliméricos y se puede liberar desde su interior ("tipo matriz") o puede estar rodeado por los materiales poliméricos que recubren o abarcan el dispositivo médico y ser liberado a través de estos ("tipo de depósito"). En este último ejemplo, el compuesto se puede atrapar en el interior de los materiales poliméricos o se puede acoplar a los materiales poliméricos mediante el uso de una o más de las técnicas para generar tales materiales conocidas en la técnica. En otras formulaciones, el compuesto se puede unir a la superficie del dispositivo médico sin necesidad de un recubrimiento, por ejemplo mediante uniones lábiles, y se puede liberar con el transcurso del tiempo o puede ser retirado mediante procesos mecánicos o químicos activos. En otras formulaciones, el compuesto puede estar en una forma inmovilizada permanentemente que presenta el compuesto en el sitio de implantación.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden incorporar con composiciones poliméricas durante la formación de recubrimientos biocompatibles para dispositivos médicos, tales como stents. Los recubrimientos que se producen a partir de estos componentes típicamente son homogéneos y son útiles para recubrir varios dispositivos diseñados para la implantación.

El polímero puede ser un polímero bioestable o bioabsorbible dependiendo de la velocidad de liberación que se desee o el grado de estabilidad del polímero que se desee, pero para esta forma de realización frecuentemente es preferible un polímero bioabsorbible ya que, a diferencia de un polímero bioestable, no estará presente mucho tiempo después de la implantación para provocar una respuesta local crónica y adversa. Los polímeros bioabsorbibles que se podrían usar incluyen, pero de manera no taxativa: ácido poli(L-láctico), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli(lactida-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poliortoéster, polianhídrido, ácido poli(glicólico), ácido poli(D-láctico), ácido poli(L-láctico), ácido poli(D, L-láctico), poli(D, L-lactida) (PLA), poli(L-lactida) (PLLA), ácido poli(glicólico-co-carbonato de trimetileno) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), oxalatos de polialquileno, polifosfacenos y biomoléculas tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros de bloques anfipáticos o entrecruzados de hidrogeles y otros polímeros bioabsorbibles apropiados conocidos en la técnica. Además, se podrían usar polímeros bioestables con una respuesta tisular crónica relativamente baja, como poliuretanos, siliconas y poliésteres, y también se podrían usar otros polímeros si se pueden disolver y curar o polimerizar en el dispositivo médico, tal como las poliolefinas, copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo; polivinilpirrolidona; éteres de polivinilo, tales como polivinil metil éter; haluros de polivinilideno, tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliacrilonitrilo, polivinil cetonas; compuestos polivinil-aromáticos, tales como poliestireno, ésteres de polivinilo, tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y con olefinas, tales como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímeros de pirano; polihidroxi-propil-

metacrilamida-fenol; polihidroxietil-aspartamida-fenol; óxido de polietileno-polilisina sustituida con residuos palmitoilo; poliamidas, tales como Nylon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidas; poliéteres; resinas epoxi, poliuretanos; rayon; rayón-triacetato; celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa; acetato butirato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y carboximetilcelulosa.

Los polímeros y las matrices poliméricas semipermeables se pueden conformar en artículos preformados, tales como válvulas, *Stents*, tubos, prótesis y similares.

En ciertas formas de realización de la invención, el compuesto de la invención se acopla a un polímero o matriz de polímero semipermeable al que se le da forma de stent o dispositivo de injerto de stent.

Típicamente, los polímeros se aplican a la superficie de un dispositivo implantable mediante recubrimiento por centrifugación, inmersión o pulverización. Para este propósito también se pueden utilizar otros métodos adicionales conocidos en la técnica. Los métodos de pulverización incluyen métodos tradicionales, así como técnicas de microdeposición con un dispensador del tipo de chorro de tinta. Además, un polímero se puede depositar en un dispositivo implantable mediante el uso de patrones fotográficos para colocar el polímero solo en partes específicas del dispositivo. Este recubrimiento del dispositivo provee una capa uniforme alrededor del dispositivo que permite una difusión mejorada de varios analitos a través del recubrimiento del dispositivo.

En ciertas formas de realización de la invención, los compuestos de la invención se formulan para ser liberados desde el recubrimiento de polímero al entorno donde se coloca el dispositivo médico. Preferiblemente, el compuesto se libera de manera controlada durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo, de meses) mediante el uso de al menos una de varias técnicas bien conocidas que incluyen transportadores o capas de polímeros para controlar la elución. Algunas de estas técnicas se describen en la Solicitud de Patente de los EEUU N°: 2004/0243225A1, cuya divulgación completa se incorpora por completo en la presente.

Además, tal como se describe, por ejemplo, en la Patente de los EEUU N°: 6.770.729, incorporada por completo en la presente, los reactivos y las condiciones de reacción de las composiciones poliméricas se pueden manipular de manera que se pueda controlar la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico. Por ejemplo, se puede modular el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos para controlar la liberación del compuesto desde el recubrimiento

polimérico. En una variación de este tema, se puede controlar el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos de polímeros para modular la capacidad de un analito que está presente en el entorno donde se coloca el dispositivo médico (por ejemplo, un analito que facilita la descomposición o la hidrólisis de alguna porción del polímero) de acceder a uno o más componentes que se encuentran en el interior de la composición de polímero (y, por ejemplo, modular de esa manera la liberación del compuesto desde el recubrimiento de polímero). Otra forma de realización adicional de la invención incluye un dispositivo que tiene una pluralidad de recubrimientos poliméricos, cada uno de los cuales tiene una pluralidad de coeficientes de difusión. En dichas formas de realización de la invención, la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico puede ser modulada por la pluralidad de recubrimientos poliméricos.

En otra forma de realización adicional de la invención, la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico se controla modulando una o más de las propiedades de la composición polimérica, por ejemplo la presencia de uno o más compuestos endógenos o exógenos, o como alternativa, el pH de la composición polimérica. Por ejemplo, ciertas composiciones poliméricas se pueden diseñar para que liberen un compuesto en respuesta a una disminución del pH de la composición polimérica.

Kits

La invención también provee un kit, que comprende un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, material de envasado e instrucciones para administrar a un mamífero el compuesto de la invención o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este para tratar o prevenir una enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína aberrante. En una forma de realización, el mamífero es un ser humano. En una forma de realización, la enfermedad o afección es el síndrome de Netherton.

El experto en la materia relevante comprenderá que se pueden efectuar otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a las composiciones y los métodos que se describen en la presente, como será evidente a partir de la descripción de la invención incluida en la presente en vista de información conocida por el experto, y se puede efectuar si apartarse del alcance de la invención o cualquier forma de realización de la misma.

EJEMPLOS

Habiendo descrito la presente invención en detalle, esta se comprenderá con

mayor claridad al hacer referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen en la presente a modo ilustrativo y no deben considerarse limitativos del alcance de la invención.

Lista de métodos de purificación usados en los siguientes esquemas

Los métodos de purificación usados en los esquemas descritos en la presente son los siguientes.

Método A

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-50 %]

Método B

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-40 %]

Método C

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-40 %]

Método D

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con MeOH en DCM 0-100 %]

Método E

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con DMA-80 (diclorometano 80 %, metanol 18 % e hidróxido de amonio conc. 2 %) en DCM 0-70 %]

Método F

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-100 %]

Método G

Cromatografía en columna de fase inversa [columna C-18 (50 g), que se eluye con ACN en agua (que contiene 0,1 % de HCl) 0-100 %]

Método H

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-80 %]

Método I

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (80 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-100 %]

Método J

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-100 %]

Método K

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-50 %]

Método L

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-40 %]

Método M

Cromatografía en columna de fase inversa [columna C-18 (30 g), que se eluye con ACN en agua (que contiene 0,1 % de HCl) 0-100 %]

Método N

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-60 %]

Método O

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-100 %]

Método P

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-50 %]

Método Q

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (80 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-40 %]

Método R

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-100 %]

Método S

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-30 %]

Método T

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-50 %]

Método U

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-100 %]

Método V

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-50 %]

Método W

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (80 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-100 %]

Método X

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-60 %]

Método Y

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con MeOH en DCM 0-50 %]

Método Z

Cromatografía en columna de fase inversa [columna C-18 (120 g), que se eluye con ACN en agua 0-60 %, luego 60-10 %]

Método AA

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-40 %]

Método AB

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-80 %]

Método AC

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-70 %]

Método AD

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-40 %] seguida de cromatografía en columna de fase inversa [columna C-18 (120 g), que se eluye con ACN en agua 0-100 %]

Método AE

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-70 %]

Método AF

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-40 %]

Método AG

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-70 %]

Método AH

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con DCM en EtOAc/MeOH (9:1) 0-60 %]

Método AI

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con DMA-50 (diclorometano 50 %, metanol 40 % e hidróxido de amonio conc. 10 %) en DCM 0-70 %]

Método AJ

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-100 %]

Método AK

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con DMA-50 en DCM 0-50 %]

Método AL

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-70 %]

Método AM

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-50 %]

Método AN

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc en n-heptano 0-10 %]

Método AO

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (80 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-50 %]

Método AP

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-60 %]

Método AQ

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-60 %]

Método AR

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se

eluye con EtOAc en hexano 0-60 %]

Método AS

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (80 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-60 %]

Método AT

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con MeOH en DCM 0-30 %]

Método AU

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-25 %]

Método AV

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-25 %]

Método AW

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-50 %]

Método AX

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-25 %]

Método AY

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc en n-heptano 0-15 %]

Método AZ

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc en n-heptano 0-5 %]

Método BA

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc en n-heptano 0-8 %]

Método BB

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-50 %]

Método BC

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-100 %]

Método BD

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-25 %]

Método BE

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-20 %]

Método BF

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-30 %]

Método BG

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-100 %]

Método BH

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-50 %]

Método BI

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-60 %]

Método BJ

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc en n-heptano 0-30 %]

Método BK

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (4 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-70 %]

Método BL

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-30 %]

Método BM

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con MeOH en DCM 0-20 %]

Método BN

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (80 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-70 %]

Método BO

Cromatografía en columna de fase inversa [columna C-18 (40 g), que se eluye con ACN en agua (que contiene 0,1 % de HCl) 0-100 %]

Método BP

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (12 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-80 %]

Método BQ

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (120 g), que se eluye con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-50 %]

Método BR

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-30 %]

Método BS

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (24 g), que se eluye con DCM en hexano 0-50 %]

Método BT

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (80 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-20 %]

Método BU

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con MeOH en DCM 0-10 %]

Método BV

Cromatografía en columna de fase inversa [columna C-18 (50 g), que se eluye con ACN en agua (que contiene 0,1 % de HCl) 0-100 %]

Método BW

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (40 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-100 %]

Método BX

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice (25 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-30 %]

Método BY

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice, que se eluye con MeOH en DCM 1-5 %]

Método BZ

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice, que se eluye con MeOH en DCM 1-10 %]

Método CA

Purificación mediante HPLC preparativa; HPLC preparativa Gilson [Waters X-

Select CSH 250 mm X 30 mm, 5 m, fase móvil A: 0,1 % de TFA en agua, fase móvil B: acetonitrilo, tiempo de gradiente/ % de B: 0/05, 3/05, 8/15,15/25, 20/30, 25/35, 26/95, 32/95, 33/05, 40/05. Velocidad de flujo: 25 mL/min, diluyente: H2O + ACN]

Método CB

Purificación mediante HPLC preparativa; HPLC preparativa Shimadzu [Waters X-Select CSH 250 mm X 30 mm, 5 m, fase móvil A: 0,1 % de TFA en agua, fase móvil B: acetonitrilo, tiempo de gradiente/ % de B: 0/05, 3/05, 8 8/12, 15/18, 20/23, 25/28, 30/35, 35/40, 36/95, 42/95, 43/05, 50/05, velocidad de flujo: 25 mL/min, diluyente: DMSO + THF + acetonitrilo]

Método CC

Cromatografía en columna de fase inversa [columna C-18 (50 g), que se eluye con ACN en agua (que contiene 0,1 % de HCl) 0-100 %]

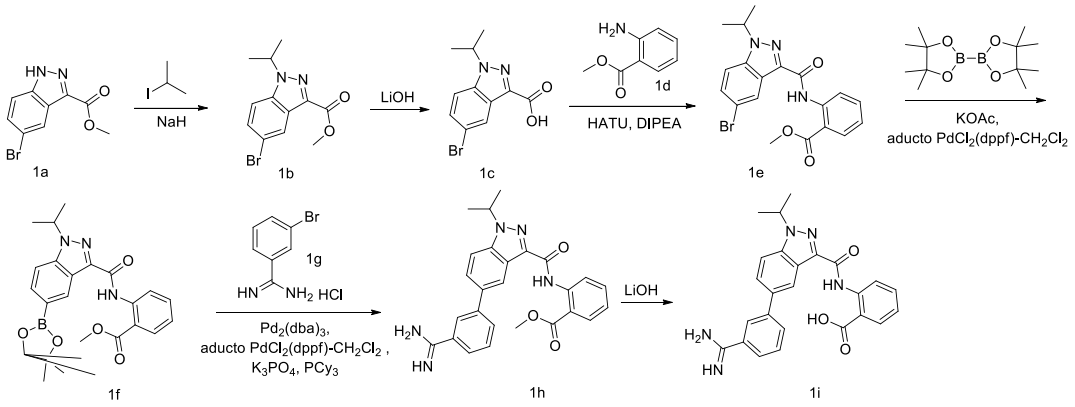
Método CD

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice, que se eluye con EtOAc en heptano 5-30 %]

Método CE

Cromatografía en columna flash de fase normal [gel de sílice, que se eluye con EtOAc en heptano 20-80 %]

Esquema 1



Preparación de ácido 2-(5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoico (**1i**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxilato (**1b**)

A una solución de metil 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato (**1a**) (6 g, 23,52 mmol; CAS N.° 78155-74-5) en DMF (50 mL) se agregó hidruro de sodio (1,129 g, 28,2 mmol) a 0 °C, se agitó durante 5 mins seguido de la adición de 2-yodopropano (7,12 mL, 70,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un período de 15 h y se vertió en EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó

con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método A, para obtener metil 5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxilato (**1b**) (2,8 g, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (dd, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 1H), 7,61 (dd, *J* = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 5,21 – 5,07 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 297,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (**1c**)

A una solución de metil 5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxilato (**1b**) (1,4 g, 4,71 mmol) en THF/MeOH (10 mL; 1:1) se agregó una solución de LiOH.H_2O (0,593 g, 14,13 mmol) en agua (3 mL) y se agitó a RT durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse y el residuo obtenido se disolvió en agua y se acidificó a pH~6. El sólido obtenido se purificó mediante el uso del método G, para obtener ácido 5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (**1c**) (1,2 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,05 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 283,00 y 285,00 (M+1).

Etapa 3: Preparación de metil 2-(5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**1e**)

A una solución de ácido 5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (**1c**) (500 mg, 1,766 mmol) en DMF (10 mL) se agregó 2-aminobenzoato de metilo (**1d**) (0,251 mL, 1,943 mmol; CAS N.° 134-20-3), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA, 1,23 mL, 7,06 mmol), hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (HATU, 1007 mg, 2,65 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método D, para obtener metil 2-(5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**1e**) (600 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco;^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 8,82 (dd, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,23 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,18 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 416,00 y 418,00 (M+1).

Etapa 4: Preparación de metil 2-(1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**1f**)

A una mezcla desgasificada de metil 2-(5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**1e**) (0,38 g, 0,913 mmol), BISPIN (0,464 g, 1,826 mmol) y

acetato de potasio (0,224 g, 2,282 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) se agregó aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,045 g, 0,055 mmol). La mezcla resultante se desgasificó, se llenó con argón y se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método B, para obtener metil 2-(1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**1f**) (0,3 g, 71 % de rendimiento) como un aceite transparente; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H), 8,85 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 2H), 7,24 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 5,19 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,35 (s, 12H); MS (ES+): 464,20 (M+1); MS (ES+): 464,20 (M+1).

Etapa 5: Preparación de metil 2-(5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**1h**)

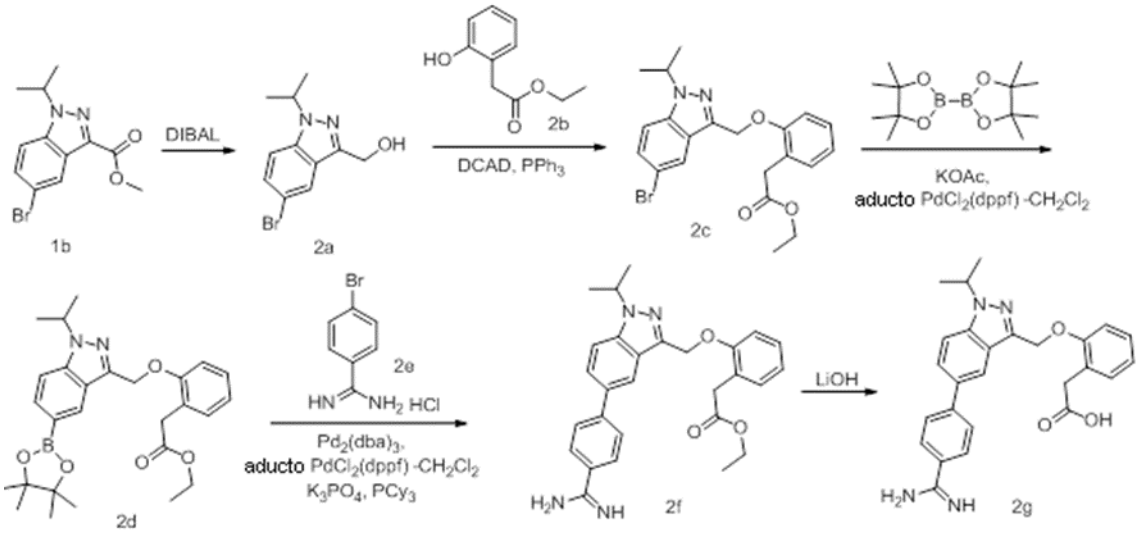
A una mezcla desgasificada de metil 2-(1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**1f**) (150 mg, 0,324 mmol) en dioxano/THF (4 mL; relación 1:1) se agregó clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (152 mg, 0,647 mmol; CAS N.° 16796-52-4), una solución acuosa de fosfato de tripotasio 2 M (0,647 mL, 1,295 mmol), triciclohexilfosfina (18,16 mg, 0,065 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (29,6 mg, 0,032 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (26,4 mg, 0,032 mmol). La mezcla se desgasificó, se llenó con Ar y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método E, para obtener metil 2-(5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**1h**) (50 mg, 34 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 456,20 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoico (**1i**)

El compuesto **1i** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 de este esquema a partir de metil 2-(5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**1h**) (50 mg, 0,11 mmol) en THF/MeOH (4 mL; relación 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (27,6 mg, 0,659 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoico (**1i**) (8 mg, 17 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,80 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,86 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,51

(s, 2H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 – 8,01 (m, 3H), 7,95 (d, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,30 - 5,12 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 442,20 (M+1); (ES-): 440,10 (M-1).

Esquema 2



Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**2g**)

Etapa 1: Preparación de (5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metanol (**2a**)

A una solución de metil 5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxilato (**1b**) (1,4 g, 4,71 mmol) en THF (20 mL) enfriada hasta -78 °C se agregó hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL, solución en THF 1 M, 11,78 mL, 11,78 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 min. La reacción se inactivó cuidadosamente al agregar agua (15 mL). La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se agitó enérgicamente durante 1 h. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluye con DMA-80 en DCM 0-100 %] para obtener (5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metanol (**2a**) (1,1 g, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; MS (ES+): 269,00 y 271,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2c**)

A una solución de (5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metanol (**2a**) (550 mg, 2,044 mmol), etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (387 mg, 2,146 mmol; CAS N.° 41873-

65-8) y trifenilfosfina (643 mg, 2,452 mmol) en DCM (10 mL) se agregó por goteo a 0 °C una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 900 mg, 2,452 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 60 min a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el sólido insoluble. El filtrado se evaporó hasta secarse y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-60 %] para obtener etil 2-(2-((5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2c**) (570 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 431,10 y 433,10 (M+1); MS (ES-): 429,10 y 431,05 (M-1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**)

El compuesto **2d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2c**) (570 mg, 1,322 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) mediante el uso de BISPIN (671 mg, 2,64 mmol), acetato de potasio (324 mg, 3,30 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (64,8 mg, 0,079 mmol) y se agitó a 100 °C durante 3 h. De esto, se obtuvo después de la preparación y purificación mediante el uso de cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluye con EtOAc en hexano 0-40 %], etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (500 mg, 79 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 479,30 (M+1); 501,30 (M+Na); MS (ES-): 477,15 (M-1).

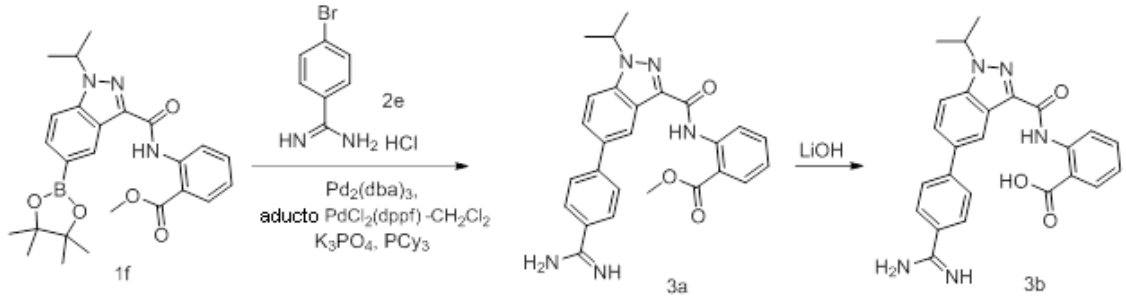
Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2f**)

El compuesto **2f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (250 mg, 0,523 mmol) en dioxano (2 mL) y THF (2 mL) mediante el uso de clorhidrato de 4-bromobenzimidamida (**2e**) (246 mg, 1,045 mmol; CAS N.° 55368-42-8), solución de K_3PO_4 2 M (1,045 mL, 2,09 mmol), triciclohexilfosfina (29,3 mg, 0,105 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47,9 mg, 0,052 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (42,7 mg, 0,052 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 h. De esto, se obtuvo después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2f**) (110 mg, 45 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 471,25 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**2g**)

A una solución de etil 2-(2-((5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2f**) (100 mg, 0,213 mmol) en THF/MeOH (4 mL, relación 1:1) se agregó una solución de $LiOH.H_2O$ (53,5 mg, 1,275 mmol) en agua (1 mL) y se agitó a 50 °C durante 5 h. De esto, se obtuvo después de la preparación informada en la etapa 2 del esquema 1 y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**2g**) (35 mg, 37 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 - 9,32 (m, 2H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,19 (s, 1H), 8,02 – 7,91 (m, 4H), 7,89 - 7,79 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,14 - 4,94 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 443,20 (M+1); MS (ES-): 441,20 (M-1).

Esquema 3



Preparación de ácido 2-(5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoico (**3b**)

Etapa 1: Preparación de metil 2-(5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**3a**)

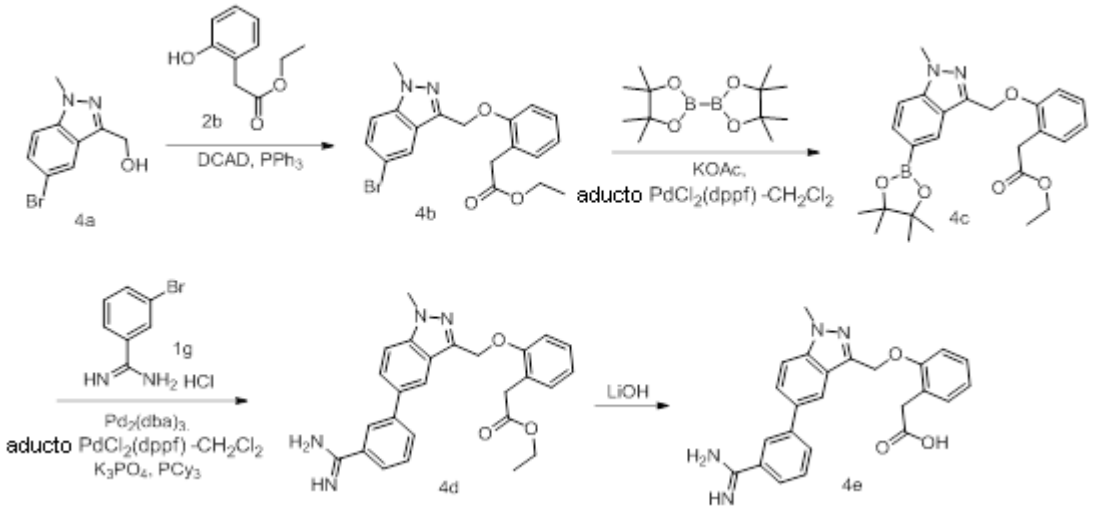
El compuesto **3a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de metil 2-(1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**1f**) (150 mg, 0,324 mmol) en dioxano (2 mL) y THF (2 mL) mediante el uso de clorhidrato de 4-bromobenzimidamida (**2e**) (152 mg, 0,647 mmol), solución de K_3PO_4 2 M (0,647 mL, 1,295 mmol), triciclohexilfosfina (18,16 mg, 0,065 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (29,6 mg, 0,032 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (26,4 mg, 0,032 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 h. De esto, se obtuvo después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, metil 2-(5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**3a**) (35 mg, 24 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 456,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoico (**3b**)

El compuesto **3b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 2-(5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoato (**3a**) (35 mg, 0,077 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (19,35 mg, 0,461 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(5-(4-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)benzoico (**3b**) (12 mg, 35 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,39 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,00 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 – 7,99 (m, 4H), 7,99 – 7,89 (m, 3H), 7,67 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,36 - 5,07 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 442,20 (M+1); (ES-): 440,15 (M-1).

Esquema 4



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**4e**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**4b**)

El compuesto **4b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)metanol (**4a**) (500 mg, 2,074 mmol; CAS N.° 1352494-93-9) en DCM (20 mL), mediante el uso de etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (411 mg, 2,281 mmol), trifenilfosfina (PPh_3) (653 mg, 2,489 mmol), una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (914 mg, 2,489 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación mediante el uso del método H, etil 2-(2-((5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**4b**) (400 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 403,10 y 405,10 (M+1); 425,10 y 427,00 (M+Na); MS (ES-): 401,00 y 403,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**4c**)

El compuesto **4c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**4b**) (400 mg, 0,992 mmol) en dioxano anhidro (20 mL), mediante el uso de BISPIN (504 mg, 1,984 mmol), KOAc (243 mg, 2,480 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (48,6 mg, 0,06 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método C, etil 2-(2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**4c**) (320 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite transparente; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,86 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,31 (s, 12H), 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 451,30 (M+1); 473,20 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**4d**)

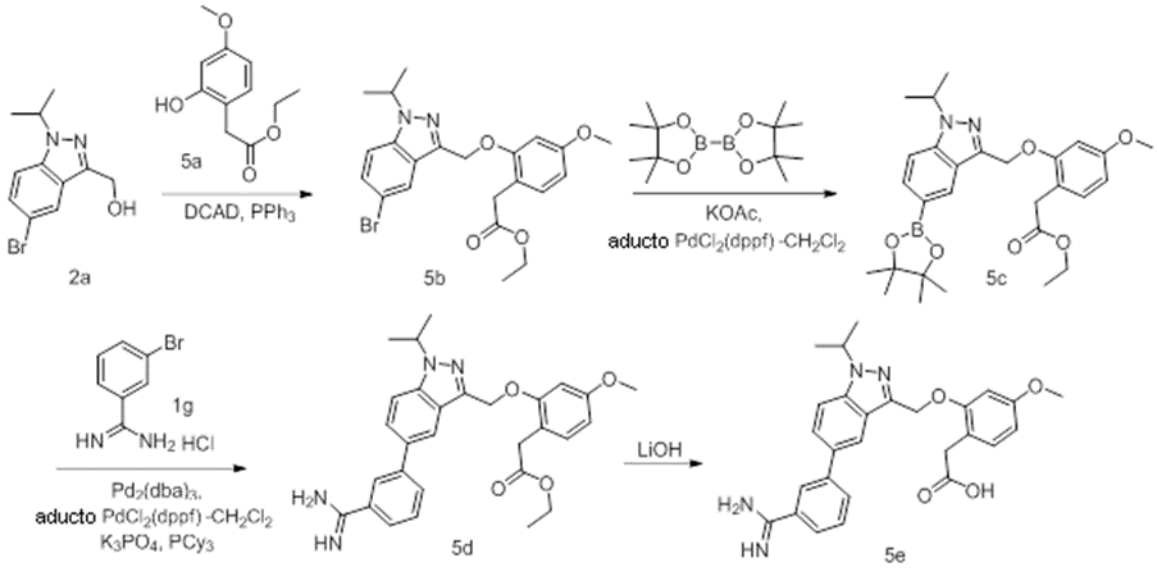
El compuesto **4d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**4c**) (320 mg, 0,711 mmol) en dioxano/THF (6 mL, relación 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (335 mg, 1,421 mmol), una solución de K_3PO_4 2 M (1,421 mL, 2,84 mmol), triciclohexilfosfina (39,9 mg, 0,142 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (58 mg, 0,071 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (65,1 mg, 0,071 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F, etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**4d**) (200 mg, 64 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 3H), 8,18 - 8,08 (m, 2H), 8,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,69 (m, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (q, *J* = 5,7, 4,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,00 - 6,80 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 0,87 - 0,61 (m, 3H); MS (ES+): 443,20 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**4e**)

El compuesto **4e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 2, a partir de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**4d**) (200 mg, 0,452 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (114 mg, 2,71 mmol) en agua (1 mL) para obtener

después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**4e**) (80 mg, 43 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,45 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,18 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,21 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,10 (dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,85 – 7,74 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,51 (s, 2H); MS (ES+): 415,15 (M+1); (ES-): 413,15 (M-1).

Esquema 5



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**5e**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**5b**)

El compuesto **5b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metanol (**2a**) (500 mg, 1,858 mmol) en DCM (20 mL), mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato (**5a**) (430 mg, 2,044 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Kotian, Pravin L. *et al*. Solicitud Internacional PCT (2019), WO 2019195720 A1 20191010), trifenilfosfina (585 mg, 2,229 mmol), una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (819 mg, 2,229 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método H, etil 2-(2-((5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**5b**) (470 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 461,10 y 463,10

(M+1); MS (ES-): 459,00 y 461,05 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**5c**)

El compuesto **5c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**5b**) en dioxano anhidro (20 mL), mediante el uso de BISPIN (517 mg, 2,038 mmol), KOAc (250 mg, 2,55 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (49,9 mg, 0,061 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método C, etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**5c**) (380 mg, 73 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 509,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**5d**)

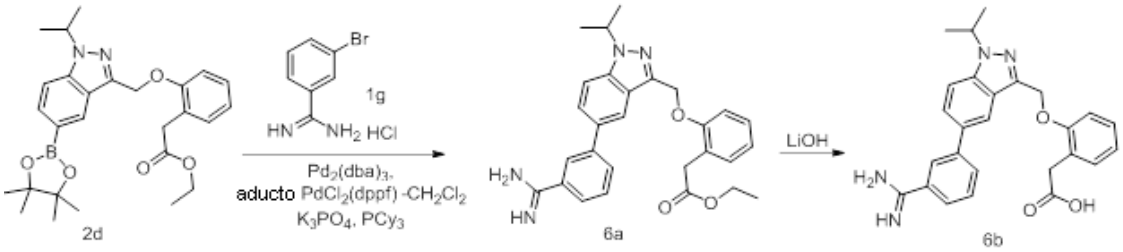
El compuesto **5d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**5c**) (380 mg, 0,747 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (352 mg, 1,495 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,495 mL, 2,99 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (61 mg, 0,075 mmol), triciclohexilfosfina (41,9 mg, 0,149 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (68,4 mg, 0,075 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F, etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**5d**) (200 mg, 54 % de rendimiento) como un aceite transparente; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 2H), 8,08 (s, 2H), 7,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,06 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,78 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 501,30 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**5e**)

El compuesto **5e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 6 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**5d**) (200 mg, 0,4 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (101 mg, 2,397 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método

G, ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**5e**) (35 mg, 19 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,46 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,17 (dt, J = 9,1, 1,6 Hz, 2H), 8,09 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,19 - 4,94 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 473,20 (M+1); MS (ES-): 471,20 (M-1); análisis calculado para $C_{27}H_{28}N_4O_4$.HCl,2H_2O: C, 59,50; H, 6,10; Cl, 6,50; N, 10,28; encontrado: C, 59,32; H, 5,98; Cl, 6,77; N, 10,33.

Esquema 6



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**6b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**6a**)

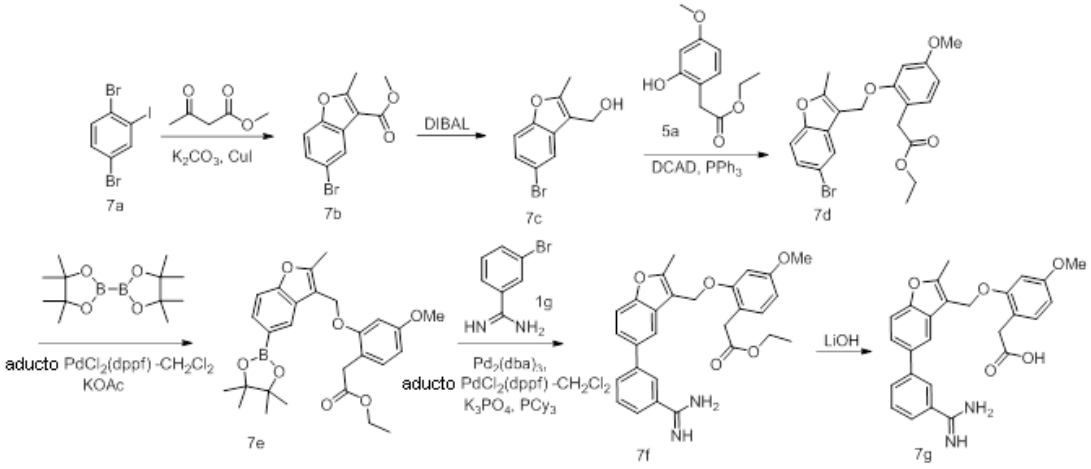
El compuesto **6a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (250 mg, 0,523 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (246 mg, 1,045 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,045 mL, 2,090 mmol), triciclohexilfosfina (29,3 mg, 0,105 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (42,5 mg, 0,052 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (47,9 mg, 0,052 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**6a**) (70 mg, 29 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 471,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**6b**)

El compuesto **6b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 2, a partir de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**6a**) (70 mg, 0,149 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1)

mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (37,5 mg, 0,893 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**6b**) (22 mg, 33 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,20 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,22 – 8,13 (m, 2H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,11 - 5,00 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 443,20 (M+1); (ES-): 441,20 (M-1).

Esquema 7



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-metilbenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**7g**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-2-metilbenzofuran-3-carboxilato (**7b**)

A una solución agitada de yoduro de cobre(I) (1,369 g, 7,19 mmol) y carbonato de potasio (19,10 g, 138 mmol) en THF (50 mL) se agregó 1,4-dibromo-2-yodobenceno (**7a**) (20 g, 55,3 mmol; CAS N.° 89284-52-6), acetoacetato de metilo (8,95 mL, 83 mmol) en una atmósfera de argón y se calentó a 90 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método I para obtener metil 5-bromo-2-metilbenzofuran-3-carboxilato (**7b**) (4,2 g, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-2-metilbenzofuran-3-il)metanol (**7c**)

A una solución de metil 5-bromo-2-metilbenzofuran-3-carboxilato (**7b**) (2 g, 7,43

mmol) en DCM (20 mL) se agregó por goteo a 0 ºC en nitrógeno DIBAL (1,0 M en DCM, 18,58 mL, 18,58 mmol) y se agitó a 0 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 mL) y se inactivó mediante la adición sucesiva a 0 ºC de H_2O (0,74 mL), 15 % de NaOH acuoso (0,74 mL) y H_2O (1,86 mL). La mezcla luego se agitó durante 15 min a RT, seguido de la adición de $MgSO_4$ anhidro (10 g). Después de otros 15 min de agitación, la mezcla turbia blanca se filtró. El residuo se lavó con EtOAc (200 mL). El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante el uso del método J, para obtener (5-bromo-2-metilbenzofuran-3-il)metanol (**7c**) (1,48 g, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2-metilbenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**7d**)

El compuesto **7d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-2-metilbenzofuran-3-il)metanol (**7c**) (1 g, 4,15 mmol) en DCM (20 mL), mediante el uso de trifenilfosfina (1,197 g, 4,56 mmol), etil 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato (**5a**) (0,959 g, 4,56 mmol), una solución de diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (1,675 g, 4,56 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método K, etil 2-(2-((5-bromo-2-metilbenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**7d**) (875 mg, 49 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 454,6 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(4-metoxi-2-((2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato (**7e**)

El compuesto **7e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 2 a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-metilbenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**7d**) (870 mg, 2,008 mmol) en dioxano anhidro (50 mL), mediante el uso de BISPIN (1020 mg, 4,02 mmol), KOAc (690 mg, 7,03 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (246 mg, 0,301 mmol) y se calentó durante 6 h a 90 °C. Se agregó una segunda carga de BISPIN (510 mg, 2,008 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (164 mg, 0,201 mmol) y se agitó durante la noche para completar la reacción. De esto, se obtuvo después de la preparación y purificación mediante el uso del método L, etil 2-(4-metoxi-

2-((2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato (**7e**) (750 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,85 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,30 (s, 12H), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

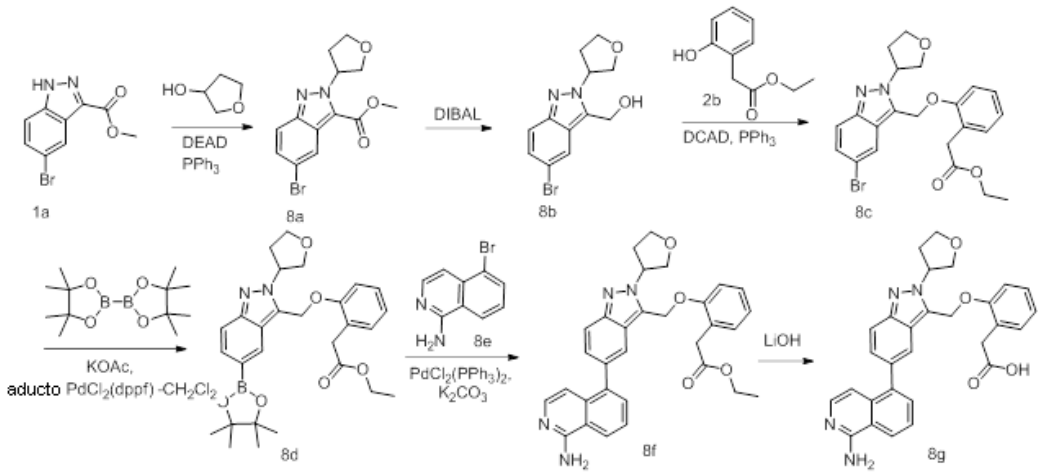
Etapa 5: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-metilbenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**7f**)

El compuesto **7f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(4-metoxi-2-((2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato (**7e**) (300 mg, 0,625 mmol) en dioxano (20 mL) mediante el uso de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (249 mg, 1,249 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4 M, 0,625 mL, 2,498 mmol), triciclohexilfosfina (52,5 mg, 0,187 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (114 mg, 0,125 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (102 mg, 0,125 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-metilbenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**7f**) (97 mg, 0,205 mmol, 32,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+) 473,2 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-metilbenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**7g**)

El compuesto **7g** se preparó de acuerdo con procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1 a partir de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-metilbenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**7f**) (97 mg, 0,205 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (105 mg, 2,498 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-metilbenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**7g**) (22 mg, 8 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,48 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,20 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,15 (s, 1H), 8,12 – 8,02 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 – 7,61 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,54 (s, 3H); MS (ES+): 445,2 (M+1); (ES-): 443,1 (M-1); análisis calculado para $C_{26}H_{24}N_2O_5$.HCl,0,75H_2O: C, 63,16; H, 5,40; N, 5,67; encontrado: C, 63,02; H, 5,28; N, 5,84.

Esquema 8



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**8g**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato (**8a)**

Se agregó (*E*)- diazen-1,2-dicarboxilato de dietilo (DEAD) (5,46 g, 31,4 mmol) por goteo a una mezcla de reacción de trifenilfosfina (8,23 g, 31,4 mmol), tetrahidrofuran-3-ol (2,76 g, 31,4 mmol) y metil 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato (**1a**) (4 g, 15,68 mmol) en THF a 0 °C, y se agitó a 0 °C durante 10 min. El solvente se eliminó al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante el uso del método N, para obtener metil 5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato (**8a**) (3,6 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 - 8,12 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,22 - 6,11 (m, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metanol (**8b**)

El compuesto **8b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 7 a partir de metil 5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato (**8a**) (3,6 g, 11,07 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de hidruro de diisobutilaluminio (solución en diclorometano 1 M, 27,7 mL, 27,7 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método O, (5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metanol (**8b**) (2,5 g, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,50 (td, *J* = 6,4, 5,9, 4,1 Hz, 2H), 4,98 – 4,89 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 2H), 3,97 – 3,85 (m, 2H), 2,49 – 2,38 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-

il)metoxi)fenil)acetato (**8c**)

El compuesto **8c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metanol (**8b**) (890 mg, 3,00 mmol) en DCM (20 mL), mediante el uso de PPh_3 (864 mg, 3,29 mmol), etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (594 mg, 3,29 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (1210 mg, 3,29 mmol) en DCM (20 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, etil 2-(2-((5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**8c**) (480 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,56 - 5,46 (m, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 3,99 - 3,86 (m, 2H), 3,78 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 459,1 y 461,1 (M+1); (ES-): 457,1 y 459,0 (M-1).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**8d**)

El compuesto **8d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 1 a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**8c**) (480 mg, 1,045 mmol) en dioxano anhidro (50 mL), mediante el uso de BISPIN (531 mg, 2,090 mmol), KOAc (256 mg, 2,61 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (51,2 mg, 0,063 mmol) y se calentó durante 3 h a 100 °C. De esto, se obtuvo después de la preparación y purificación mediante el uso del método Q, etil 2-(2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**8d**) (250 mg, 47 % de rendimiento) como un aceite transparente; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,57 - 5,47 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,96 - 3,93 (m, 2H), 3,73 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,45 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 1,30 (s, 12H), 0,83 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 5: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**8f**)

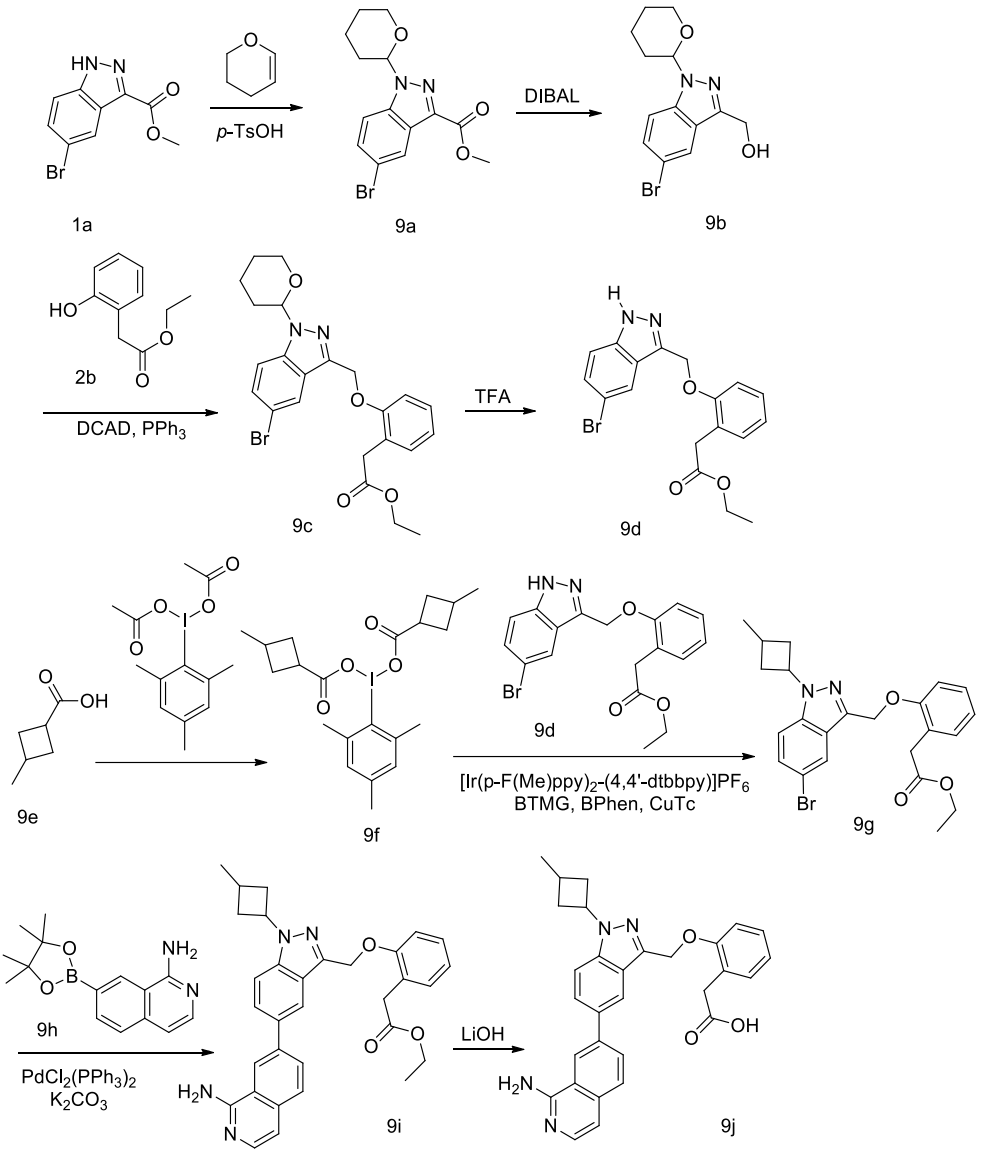
A una solución desgasificada de etil 2-(2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**8d**) (250 mg, 0,494 mmol) en dioxanos (5 mL) se agregó 5-bromoisoquinolin-1-amina (**8e**) (165 mg, 0,741 mmol; CAS N.° 852570-80-0), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (69,3 mg,

0,099 mmol) y carbonato de potasio (205 mg, 1,481 mmol) en agua (0,5 mL). La mezcla se desgasificó, se llenó con Ar y se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método C para obtener etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**8f**) (96 mg, 37 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+) 523,2 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**8g**)

El compuesto **8g** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1 a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**8f**) (96 mg, 0,184 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (20,72 mg, 0,494 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**8g**) (56 mg, 23 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,53 (s, 1H, D2O intercambiable), 9,31 (s, 2H, D2O intercambiable), 8,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,90 – 7,77 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 2H), 5,66 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 5,60 – 5,50 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 4,03 – 3,88 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H); MS (ES+): 495,2 (M+1); (ES-): 493,2 (M-1).

Esquema 9



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3-metilciclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**9j**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato (**9a**)

A una solución de metil 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato (**1a**) (3 g, 11,76 mmol; CAS N.° 78155-74-5) en DCM (20 mL) y THF (20 mL) se agregó ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) (0,304 g, 1,764 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (1,610 mL, 17,64 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, y el residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (100 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3, agua y salmuera. La solución en cloruro de metileno se secó, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó mediante el uso del método I, para obtener metil 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato (**9a**) (3,6 g, 90 % de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (dt, *J* = 12,3, 3,7 Hz, 1H), 3,77 (ddd, *J* = 11,4, 7,5, 5,6 Hz, 1H), 2,35 (tdd, *J* = 13,0, 9,6, 4,6 Hz, 1H), 2,02 (dd, *J* = 9,4, 4,2 Hz, 2H), 1,73 (td, *J* = 14,2, 13,7, 7,4 Hz, 1H), 1,60 (h, *J* = 4,0 Hz, 2H); MS (ES+): 361,00 y 363,00 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**9b**)

El compuesto **9b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 7, a partir de metil 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato (**9a**) (0,6 g, 1,769 mmol) mediante el uso de DIBAL (1,0 M en DCM, 4,42 mL, 4,42 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método R, (5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**9b**) (0,35 g, 64 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 9,8, 2,4 Hz, 1H), 5,39 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,92 – 3,81 (m, 1H), 3,81 – 3,62 (m, 1H), 2,45 – 2,25 (m, 1H), 2,12 – 1,86 (m, 2H), 1,84 – 1,63 (m, 1H), 1,63 – 1,45 (m, 2H); MS (ES+): 333,00 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9c**)

El compuesto **9c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**9b)** (2 g, 6,43 mmol) en DCM (40 mL), mediante el uso de trifenilfosfina (3,37 g, 12,85 mmol), etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (1,39 g, 7,71 mmol) y una solución de diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (4,72 g, 12,85 mmol) en DCM (20 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método S, etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9c**) (2,24 g, 74 % de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES+): 473,10 (M+1).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9d**)

A una solución agitada de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9c**) (2 g, 4,23 mmol) en DCM (30 mL) se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (TFA) (3,24 mL, 42,3 mmol) y se agitó durante 2 h a RT. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse y el residuo obtenido se purificó mediante el uso del método T, para obtener etil 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-

il)metoxi)fenil)acetato (**9d**) (1,44 g, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 389,05 (M+1).

Etapa 5: Preparación de bis(3-metilciclobutancarboxilato) de yodomesitileno (**9f**)

A una solución de diacetato de yodomesitileno (500 mg, 1,373 mmol) en tolueno (12 mL) se agregó ácido 3-metilciclobutancarboxílico (**9e**) (329 mg, 2,88 mmol; CAS N.° 57252-83-2) y el solvente se eliminó en rotavapor a 55 °C. El residuo se colocó en tolueno (10 mL), luego se concentró, y el ciclo se repitió 3 veces para obtener bis(3-metilciclobutancarboxilato) de yodomesitileno (**9f**) (640 mg, 99 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(3-metilciclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9g**)

A una solución de etil 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9d**) (264 mg, 0,677 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó bis(3-metilciclobutancarboxilato) de yodomesitileno (**9f**) (640 mg, 1,355 mmol), [Ir(p-F(Me)ppy)$_2$-(4,4'-dtbbpy)]PF_6 (6,63 mg, 6,77 µmol), 2-*ter*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (BTMG, 232 mg, 1,355 mmol), 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Bfen) (67,6 mg, 0,203 mmol) y tiofen-2-carboxilato de cobre(I) (CuTC) (25,8 mg, 0,135 mmol). La solución se sonicó durante 1-3 min hasta tornarse homogénea. La mezcla se agitó en el fotorreactor durante 30 min. La mezcla de reacción se retiró de la luz, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 mL) y EtOAc (25 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con tres porciones de EtOAc (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método O, para obtener etil 2-(2-((5-bromo-1-(3-metilciclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9g**) (220 mg, 71 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 457,1 y 459,1 (M+1).

Etapa 7: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3-metilciclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9i**)

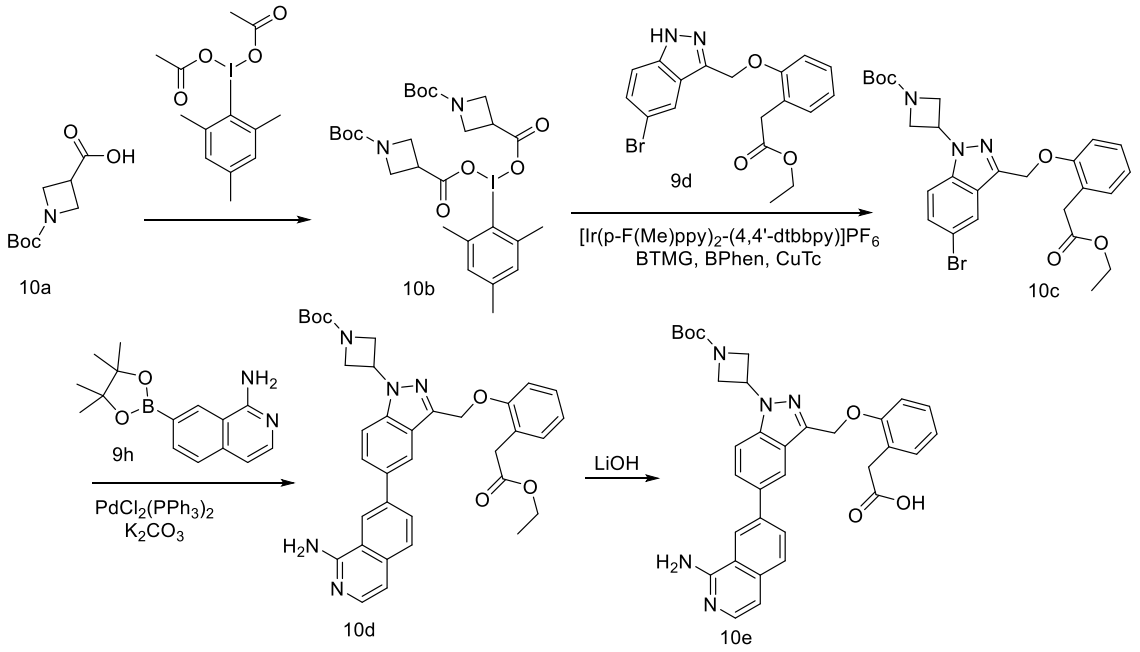
El compuesto **9i** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 8 a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(3-metilciclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9g**) (220 mg, 0,481 mmol) en dioxanos (5 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (195 mg, 0,722

mmol; CAS N.° 1210048-27-3), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (67,5 mg, 0,096 mmol) y una solución de K_2CO_3 (199 mg, 1,443 mmol) en agua (0,5 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método C, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3-metilciclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9i**) (69 mg, 28 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 521,2 (M+1).

Etapa 8: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3-metilciclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**9j**)

El compuesto **9j** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3-metilciclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9i**) (69 mg, 0,133 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (60,6 mg, 1,443 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3-metilciclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**9j**) (25 mg, 11 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 13,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,44 – 8,36 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 2H), 7,89 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 1H), 5,63 – 5,52 y 5,24 – 5,11 (2m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,88 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,52 (m, 1H), 2,37 – 2,09 (m, 3H), 1,32 y 1,20 (2d, *J* = 5,2 Hz, 3H); MS (ES+): 493,2 (M+1); (ES-): 491,2 (M-1).

Esquema 10



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**10e**)

Etapa 1: Preparación de bis(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxilato) de yodomesitileno (**10b**)

El compuesto **10b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 9, a partir de diacetato de yodomesitileno (500 mg, 1,373 mmol) en tolueno (12 mL) y ácido 1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico (**10a**) (580 mg, 2,88 mmol, CAS#: 142253-55-2) para obtener después de la preparación, bis(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxilato) de yodomesitileno (**10b**) (880 mg, 1,361 mmol, 99 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)azetidin-1-carboxilato (**10c**)

El compuesto **10c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 6 del esquema 9, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9d**) (241 mg, 0,619 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) mediante el uso de bis(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxilato) de yodomesitileno (**10b**) (880 mg, 1,361 mmol), [Ir(p-F(Me)ppy)2-(4,4'-dtbbpy)]PF_6 (6,05 mg, 6,19 µmol), 2-*ter*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (BTMG) (212 mg, 1,237 mmol), 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (BFen) (61,7 mg, 0,186 mmol) y tiofen-2-carboxilato de cobre(I) (CuTC) (23,60 mg, 0,124 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método O, *ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)azetidin-1-carboxilato (**10c**) (220 mg, 0,404 mmol, 65,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,1 y 568,1 (M+Na).

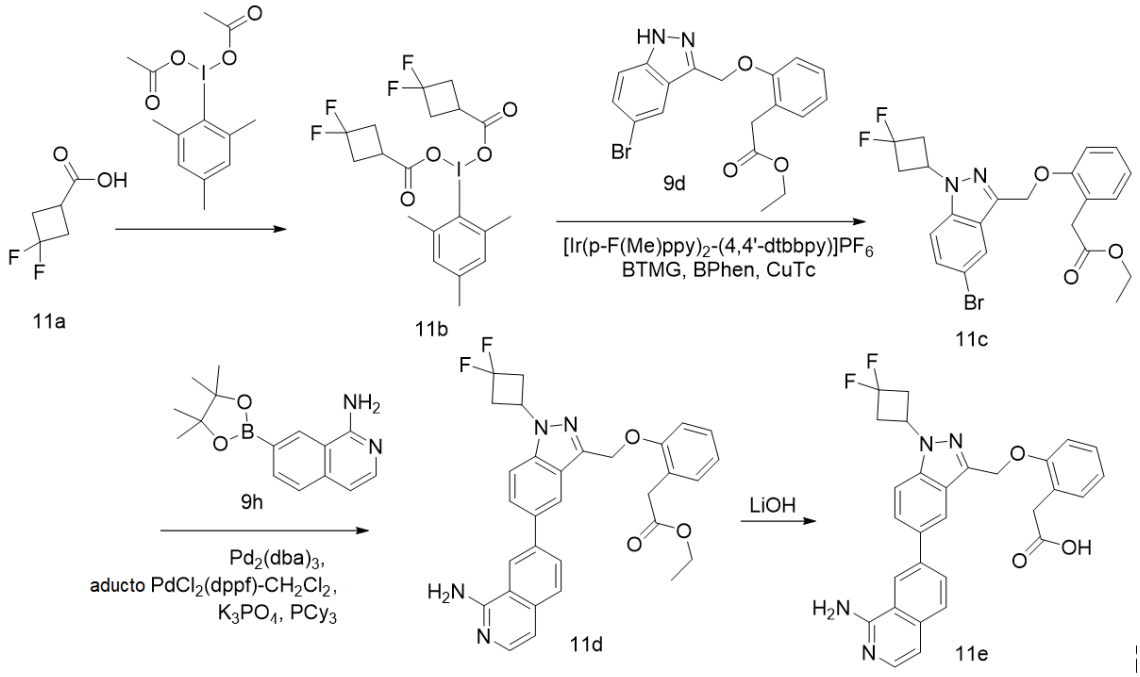
Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)azetidin-1-carboxilato (**10d**)

El compuesto **10d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 8, a partir de *ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)azetidin-1-carboxilato (**10c**) (220 mg, 0,404 mmol) en dioxanos (5 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (164 mg, 0,606 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (56,7 mg, 0,081 mmol) y una solución de K_2CO_3 (168 mg, 1,212 mmol) en agua (0,5 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método C, *ter*-butil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)azetidin-1-carboxilato (**10d**) (89 mg, 36,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**10e**)

El compuesto **10e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de *ter*-butil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)azetidin-1-carboxilato (**10d**) (89 mg, 0,146 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (50,9 mg, 1,212 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**10e**) (28 mg, 12 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,13 (s, 1H, D2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D2O intercambiable), 8,96 (s, 1H), 8,47 – 8,37 (m, 1H), 8,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,11 – 8,01 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 5,86 – 5,72 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,44 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1).

Esquema 11



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**11e**)

Etapa 1: Preparación de bis(3,3-difluorociclobutancarboxilato) de yodomesitileno (**11b**)

El compuesto **11b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 5 del esquema 9, a partir de diacetato de yodomesitileno (500 mg, 1,373 mmol) en tolueno (12 mL) y ácido 3,3-difluorociclobutancarboxílico (**11a**) (392 mg, 2,88 mmol), para obtener después de la preparación, bis(3,3-difluorociclobutancarboxilato) de yodomesitileno (**11b**) (705 mg, 99 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**11c**)

El compuesto **11c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 6 del esquema 9, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9d**) (266 mg, 0,683 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) mediante el uso de bis(3,3-difluorociclobutancarboxilato) de yodomesitileno (**11b**) (705 mg, 1,366 mmol), [Ir(p-F(Me)ppy)2-(4,4'-dtbbpy)]PF_6 (6,68 mg, 6,83 µmol), 2-ter-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (BTMG) (234 mg, 1,366 mmol), 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (BFen) (68,1 mg, 0,205 mmol) y tiofen-2-carboxilato de cobre(I) (CuTC) (26,0 mg, 0,137 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método O, etil 2-(2-((5-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**11c**) (122,9 mg, 37,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 479,1 y 481,1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**11d**)

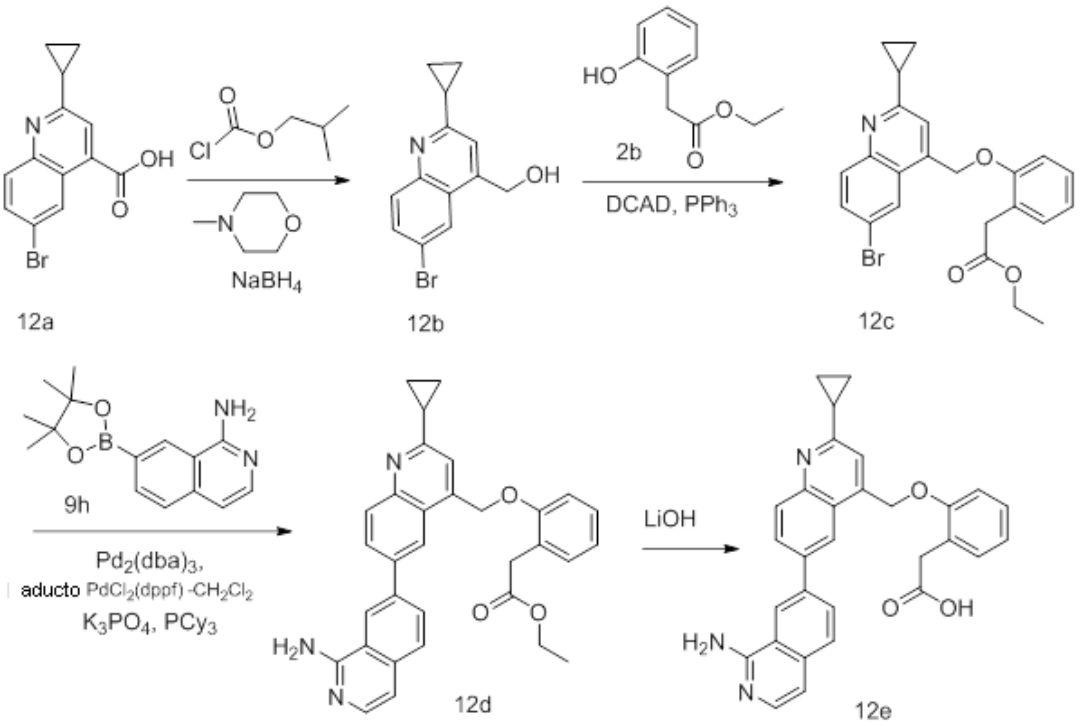
El compuesto **11d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**11c**) (122 mg, 0,255 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (103 mg, 0,382 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,509 mL, 1,018 mmol), triciclohexilfosfina (14,28 mg, 0,051 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (23,31 mg, 0,025 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (20,8 mg, 0,025 mmol) y se calentó a 100 °C durante 5 h en un baño de aceite. De esto, se obtuvo después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**11d**) (43 mg, 31 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 543,2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**11e**)

El compuesto **11e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-

difluorociclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**11d**) (43 mg, 0,079 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (32,0 mg, 0,764 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**11e**) (14 mg, 11 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,08 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,50 – 5,41 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,32 – 3,19 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -81,45, -82,15, -97,33, -98,02; MS (ES+): 515,2 (M+1); (ES-): 513,2 (M-1).

Esquema 12



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclopropilquinolin-4-il)metoxi)fenil)acético (**12e**)

Etapa 1: Preparación de (6-bromo-2-ciclopropilquinolin-4-il)metanol (**12b**)

A una solución de ácido 6-bromo-2-ciclopropilquinolin-4-carboxílico (**12a**) (800 mg, 2,74 mmol; CAS N.° 313241-16-6) y N-metilmorfolina (0,361 mL, 3,29 mmol) en THF (100 mL) se agregó cloroformiato de isobutilo (0,432 mL, 3,29 mmol) a −5 °C. Luego de 10 min de agitación, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el precipitado se lavó con THF (3 × 20 mL). Los orgánicos combinados se enfriaron

hasta 0 °C y se agregó una solución de $NaBH_4$ (311 mg, 8,22 mmol) en agua (5 mL) cuidadosamente (se liberó un gas rápidamente). La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), y la solución se lavó con EtOAc (3×). Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método J para obtener (6-bromo-2-ciclopropilquinolin-4-il)metanol (**12b**) (620 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,59 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 5,5, 1,1 Hz, 2H), 2,30 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,13 – 0,99 (m, 4H).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((6-bromo-2-ciclopropilquinolin-4-il)metoxi)fenil)acetato (**12c**)

El compuesto **12c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (6-bromo-2-ciclopropilquinolin-4-il)metanol (**12b**) (620 mg, 2,229 mmol) en DCM (10 mL), mediante el uso de PPh_3 (1286 mg, 4,90 mmol), etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (884 mg, 4,90 mmol) y una solución de DCAD (1801 mg, 4,90 mmol) en DCM (20 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método V, etil 2-(2-((6-bromo-2-ciclopropilquinolin-4-il)metoxi)fenil)acetato (**12c**) (450 mg, 46 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 440,1 (M+1); (ES-): 442,1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclopropilquinolin-4-il)metoxi)fenil)acetato (**12d**)

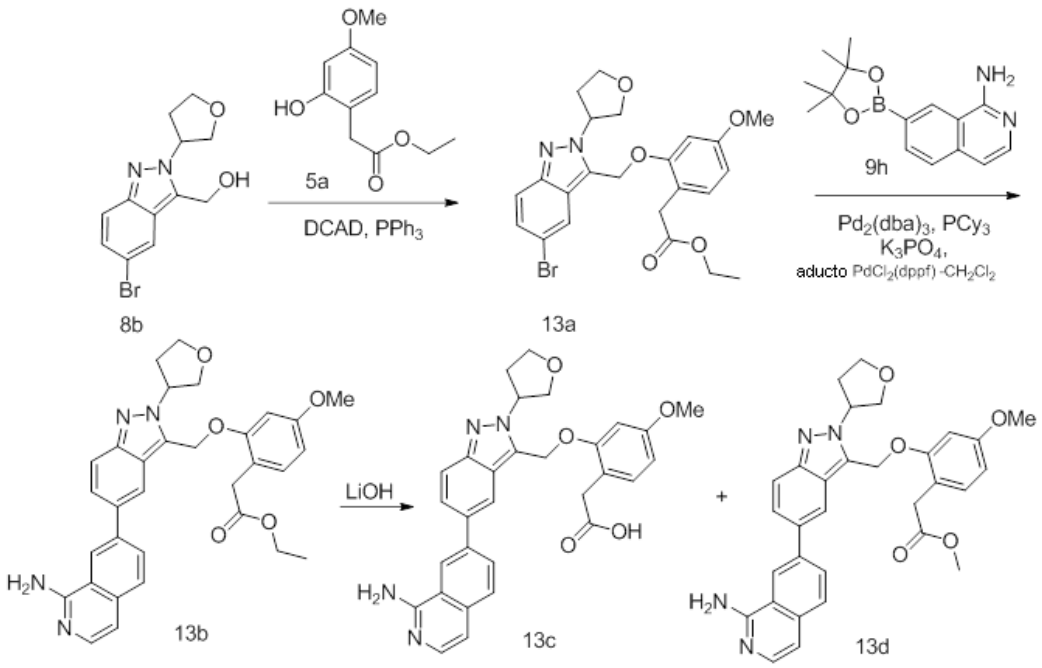
El compuesto **12d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-bromo-2-ciclopropilquinolin-4-il)metoxi)fenil)acetato (**12c**) (200 mg, 0,454 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (184 mg, 0,681 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,908 mL, 1,817 mmol), triciclohexilfosfina (25,5 mg, 0,091 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (41,6 mg, 0,045 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (37,1 mg, 0,045 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclopropilquinolin-4-il)metoxi)fenil)acetato (**12d**) (76 mg, 33 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 504,2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclopropilquinolin-4-il)metoxi)fenil)acético (**12e**)

El compuesto **12e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-

ciclopropilquinolin-4-il)metoxi)fenil)acetato (**12d**) (76 mg, 0,151 mmol, 33,2 % de rendimiento) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (57,2 mg, 1,363 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclopropilquinolin-4-il)metoxi)fenil)acético (**12e**) (32 mg, 15 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,41 (s, 2H, 1H D_2O intercambiable), 8,77 (s, 1H), 8,62 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,57 – 8,46 (m, 1H), 8,43 – 8,28 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 6,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,69 – 2,54 (m, 1H), 1,50 – 1,27 (m, 4H); MS (ES+): 476,2 (M+1); (ES-): 474,1 (M-1).

Esquema 13



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**13c**) y metil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**13d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**13a**)

El compuesto **13a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metanol (**8b**) (850 mg, 2,86 mmol) en DCM (20 mL), mediante el uso de PPh_3 (825 mg, 3,15 mmol), etil 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato (**5a**) (661 mg, 3,15 mmol) y una

solución de DCAD (1155 mg, 3,15 mmol) en DCM (20 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método J, etil 2-(2-((5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**13a**) (630 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 489,1 y 491,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**13b**)

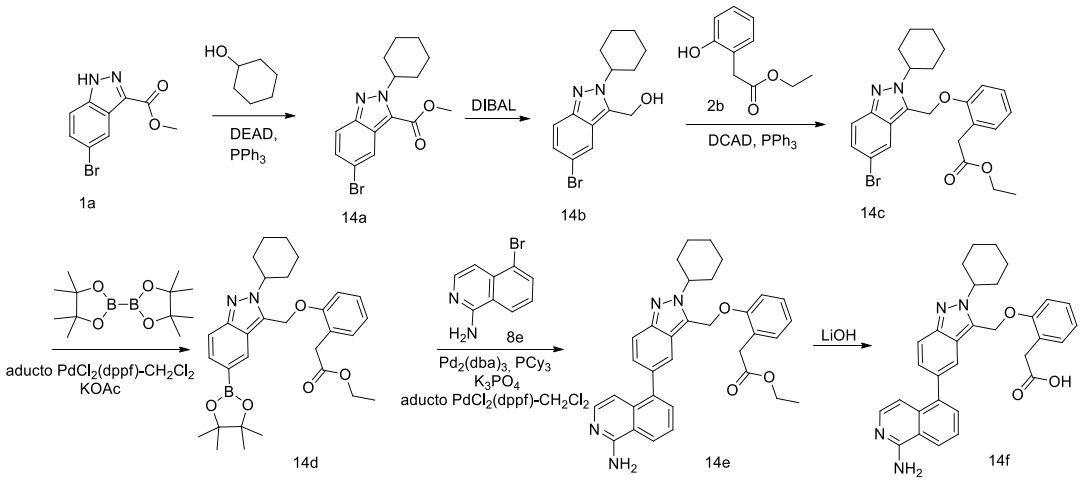
El compuesto **13b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**13a**) (200 mg, 0,409 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1), mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (166 mg, 0,613 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,817 mL, 1,635 mmol), PCy_3 (22,92 mg, 0,082 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37,4 mg, 0,041 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (33,4 mg, 0,041 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**13b**) (42 mg, 19 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 553,2 (M+1); (ES-): 587,1 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**13c**) y metil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**13d**)

Los compuestos **13c** y **13d** se prepararon de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**13b**) (42 mg, 0,076 mmol) en MeOH/THF (3 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (51,5 mg, 1,226 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**13c**) (4 mg, 1,9 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,19 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 1H, D2O intercambiable), 8,97 (s, 1H), 8,52 – 8,40 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 – 7,82 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,65 (m, 2H), 5,58 – 5,44 (m, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 2H), 4,01 – 3,88 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 2,48 – 2,34 (m, 2H); MS (ES+): 525,2 (M+1); (ES-): 523,2 (M-1) y metil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**13d**) (11 mg,

5,00 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,99 (s, 1H), 8,53 – 8,42 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,97 – 7,82 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,57 – 5,46 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 2H), 4,01 – 3,88 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,48 – 2,39 (m, 2H); MS (ES+): 539,2 (M+1); (ES-): 537,0 (M-1); 573,2 (M+Cl).

Esquema 14



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**14f**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-carboxilato (**14a**)

El compuesto **14a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 8, a partir de metil 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato (**1a**) (1 g, 3,92 mmol) en THF, mediante el uso de DEAD (1,366 g, 7,84 mmol), PPh_3 (2,057 g, 7,84 mmol), y ciclohexanol (0,785 g, 7,84 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método N, metil 5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-carboxilato (**14a**) (1,16 g, 3,44 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,44 (tt, *J* = 11,1, 3,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,13 - 1,78 (m, 6H), 1,71 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,52 - 1,33 (m, 2H), 1,33 - 1,15 (m, 1H); MS (ES+): 337,05 y 339,10 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metanol (**14b**)

El compuesto **14b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 7, a partir de metil 5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-carboxilato

(**14a**) (4 g, 11,86 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de hidruro de diisobutilaluminio (solución en diclorometano 1 M, 29,7 mL, 29,7 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método W, (5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metanol (**14b**) (3,0 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,45 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,66 - 4,51 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 4H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 1H), 1,56 - 1,35 (m, 2H), 1,35 - 1,15 (m, 1H); MS (ES+): 309,10 y 311,05 (M+1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**14c**)

El compuesto **14c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metanol (**14b**) (500 mg, 1,617 mmol) en DCM (10 mL), mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (306 mg, 1,698 mmol), PPh_3 (509 mg, 1,940 mmol) y una solución de DCAD (713 mg, 1,94 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método X, etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**14c**) (320 mg, 42,0 % de rendimiento) como un aceite blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (dd, *J* = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,81 - 6,69 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,61 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,81 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,02 - 1,65 (m, 8H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 471,10 y 473,15 (M+1); MS (ES-): 469,10 y 471,00 (M-1).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((2-ciclohexil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**14d**)

El compuesto **14d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 4 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**14c**) (330 mg, 0,7 mmol) en dioxano anhidro (15 mL), mediante el uso de BISPIN (356 mg, 1,400 mmol), KOAc (172 mg, 1,750 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34,3 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método C, etil 2-(2-((2-ciclohexil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**14d**) (200 mg, 55,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,23 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,69 - 4,52 (m, 1H), 3,76 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,11 - 1,91 (m, 4H), 1,91 - 1,77 (m,

2H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,53 - 1,32 (m, 3H), 1,29 (s, 12H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 519,30 (M+1).

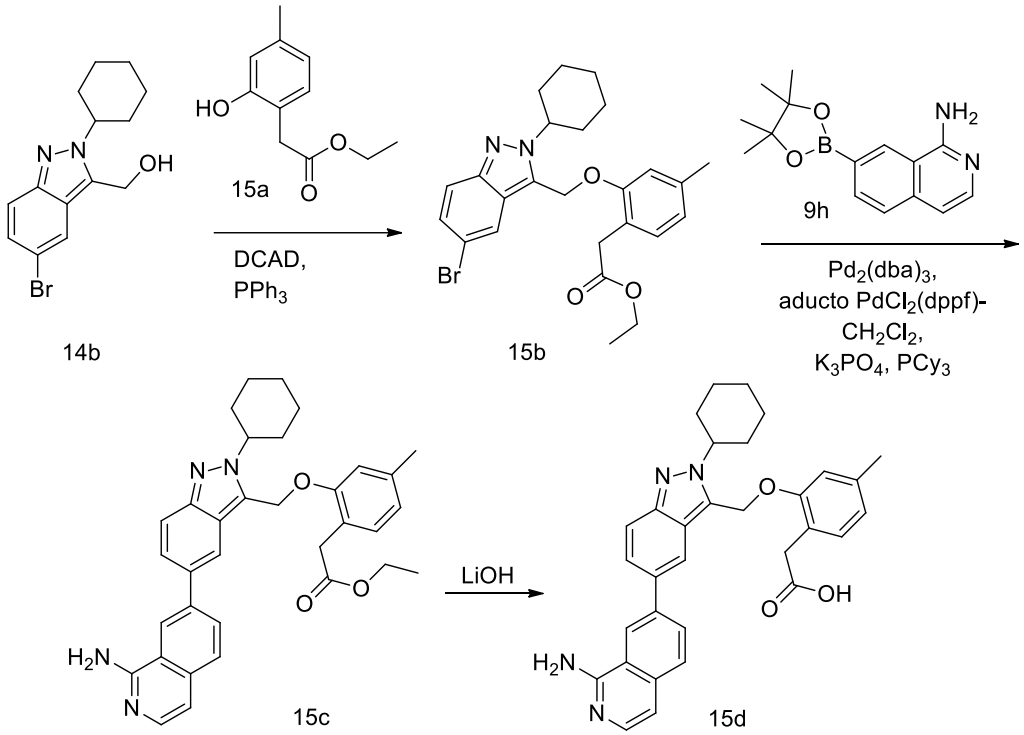
Etapa 5: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**14e**)

El compuesto **14e** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((2-ciclohexil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**14d**) (200 mg, 0,386 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-bromoisoquinolin-1-amina (**8e**) (95 mg, 0,424 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,772 mL, 1,543 mmol), PCy_3 (21,64 mg, 0,077 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (35,3 mg, 0,039 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (31,5 mg, 0,039 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**14e**) (120 mg, 0,224 mmol, 58,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 6,94 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,71 - 4,58 (m, 1H), 3,76 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,06 - 2,01 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 2H), 1,57 - 1,38 (m, 4H), 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 535,30 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**14f**)

El compuesto **14f** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**14e**) (120 mg, 0,224 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (56,5 mg, 1,347 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**14f**) (75 mg, 66,0 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,53 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,31 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 2H), 7,85 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,02 – 6,88 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,75 – 4,55 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,15 – 1,94 (m, 4H), 1,94 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,62 (m, 1H), 1,59 – 1,37 (m, 2H), 1,37 – 1,13 (m, 1H); MS (ES+): 507,20 (M+1); MS (ES-): 505,20 (M-1).

Esquema 15



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**15d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**15b**)

El compuesto **15b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metanol (**14b**) (800 mg, 2,59 mmol) en DCM (10 mL), mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato (**15a**) (528 mg, 2,72 mmol), PPh_3 (814 mg, 3,10 mmol) y una solución de DCAD (1140 mg, 3,10 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método N, etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**15b**) (500 mg, 40 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (dd, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 9,1, 0,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,59 (p, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,81 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,06 - 1,61 (m, 8H), 1,54 - 1,35 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 485,10 y 487,10 (M+1); MS (ES-): 483,10 y 485,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**15c**)

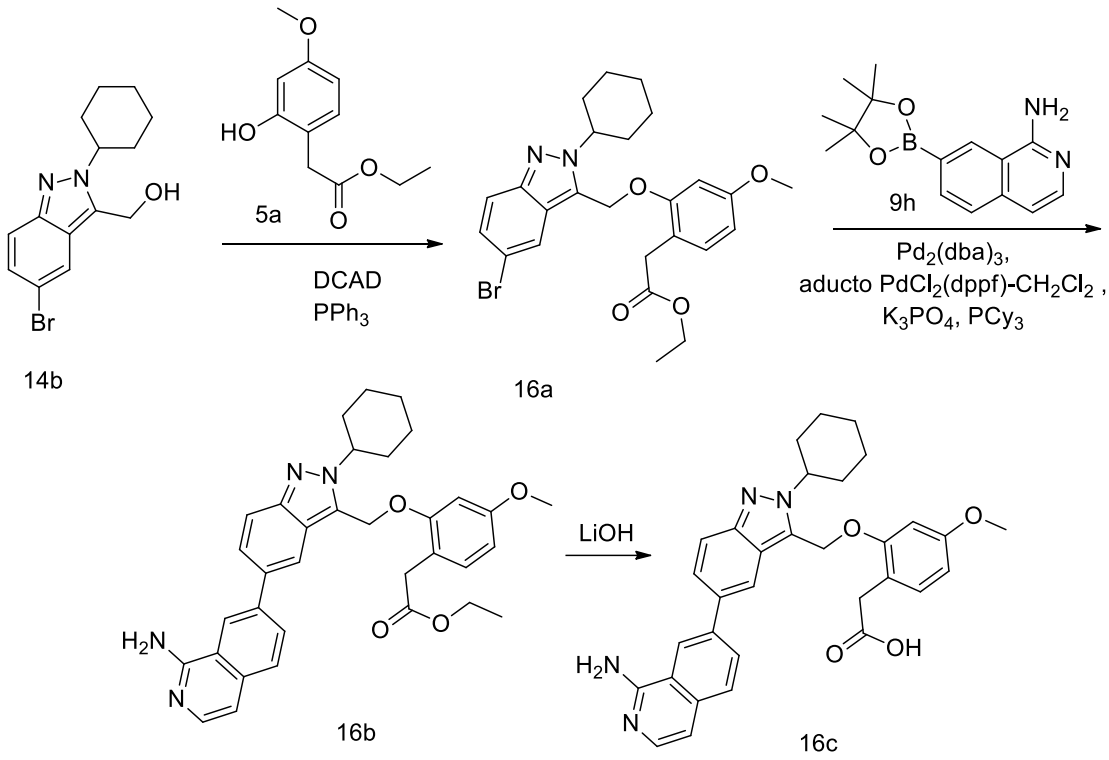
El compuesto **15c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**15b**) (240 mg, 0,494 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (200 mg, 0,742 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,989 mL, 1,978 mmol), PCy_3 (27,7 mg, 0,099 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (40,4 mg, 0,049 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (45,3 mg, 0,049 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método Y, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**15c**) (120 mg, 44 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 549,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**15d**)

El compuesto **15d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**15c**) (120 mg, 0,219 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (55,1 mg, 1,312 mmol) en agua (1 mL)) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**15d**) (15 mg, 13 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,05 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (s, 1H), 8,53 – 8,41 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92 – 7,78 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,69 – 4,50 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 4H), 1,92 – 1,81 (m, 2H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 2H), 1,36 – 1,22 (m, 1H); MS (ES+): 521,30 (M+1); MS (ES-): 519,20 (M-1).

Esquema 16



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**16c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**16a**)

El compuesto **16a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metanol (**14b**) (800 mg, 2,59 mmol) en DCM (10 mL), mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato (**5a**) (571 mg, 2,72 mmol), trifenilfosfina (814 mg, 3,10 mmol) y una solución de DCAD (1140 mg, 3,10 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método N, etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**16a**) (440 mg, 0,878 mmol, 33,9 % de rendimiento) como un aceite blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (dd, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,59 (p, *J* = 8,6, 8,0 Hz, 1H), 3,84 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,02 - 1,68 (m, 8H), 1,53 - 1,36 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 501,10 y 503,10 (M+1); MS (ES-): 499,10 y 501,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**16b**)

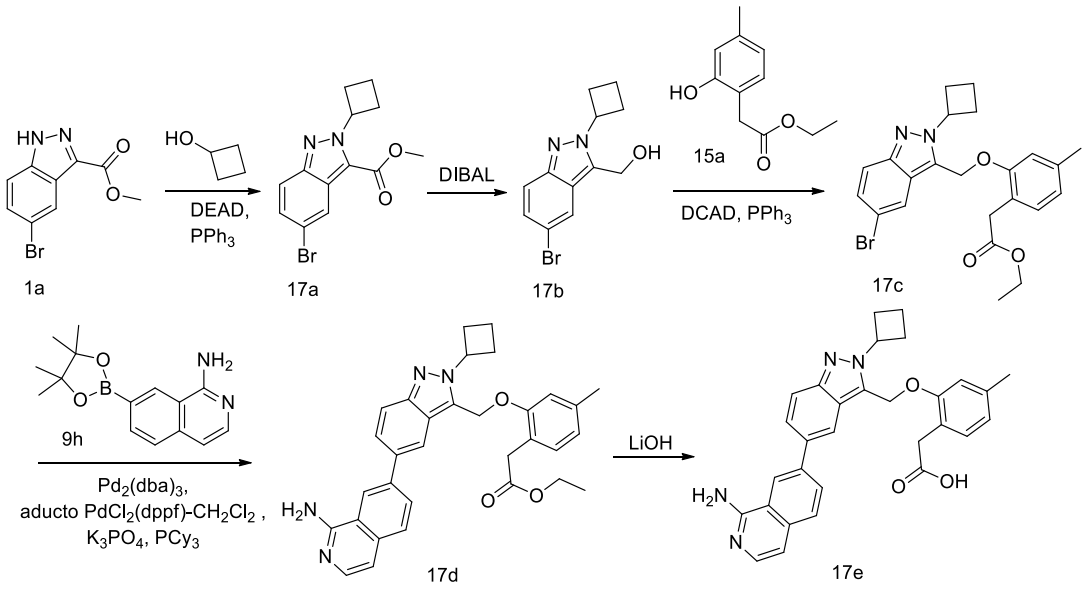
El compuesto **16b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de

purificación informados en la etapa 5 del esquema 1 a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**16a**) (220 mg, 0,439 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (178 mg, 0,658 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,878 mL, 1,755 mmol), PCy_3 (24,61 mg, 0,088 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (40,2 mg, 0,044 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (35,8 mg, 0,044 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. De esto, se obtuvo después de la preparación y purificación mediante el uso del método Y, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**16b**) (120 mg, 48,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 565,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**16c**)

El compuesto **16c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**16b**) (120 mg, 0,213 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (53,5 mg, 1,275 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclohexil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**16c**) (18 mg, 0,034 mmol, 15,78 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,01 (s, 1H), 8,61 – 8,51 (m, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 – 7,78 (m, 2H), 7,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 6,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,68 – 4,52 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,10 – 1,94 (m, 4H), 1,91 – 1,83 (m, 2H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,51 – 1,39 (m, 2H), 1,35 – 1,23 (m, 1H).; MS (ES+): 537,30 (M+1); MS (ES-): 535,25 (M-1).

Esquema 17



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**17e**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-carboxilato (**17a**)

El compuesto **17a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 1 del esquema 8, a partir de metil 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato (**1a**) (3 g, 11,76 mmol) en THF, mediante el uso de DEAD (4,10 g, 23,52 mmol), PPh_3 (6,17 g, 23,52 mmol) y ciclobutanol (1,696 g, 23,52 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método N, metil 5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-carboxilato (**17a**) (1,6 g, 5,18 mmol, 44,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,93 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,79 - 2,60 (m, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 1,98 - 1,79 (m, 2H); MS (ES+): 309,00 y 311,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metanol (**17b**)

El compuesto **17b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 7, a partir de metil 5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-carboxilato (**17a**) (1,6 g, 5,18 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de hidruro de diisobutilaluminio (solución en DCM 1 M, 12,94 mL, 12,94 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método O, (5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metanol (**17b**) (1,05 g, 72,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,28 (p, J =

8,2 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,78 - 2,60 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 2H); MS (ES+): 281,00 y 283,00 (M+1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**17c**)

El compuesto **17c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metanol (**17b**) (500 mg, 1,778 mmol) en DCM (10 mL), mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato **(15a)** (363 mg, 1,867 mmol), PPh_3 (560 mg, 2,134 mmol) y una solución de DCAD (784 mg, 2,134 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método N, etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**17c**) (200 mg, 24,59 % de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES+): 457,10 (M+1); MS (ES-): 454,90 (M-1).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**17d**)

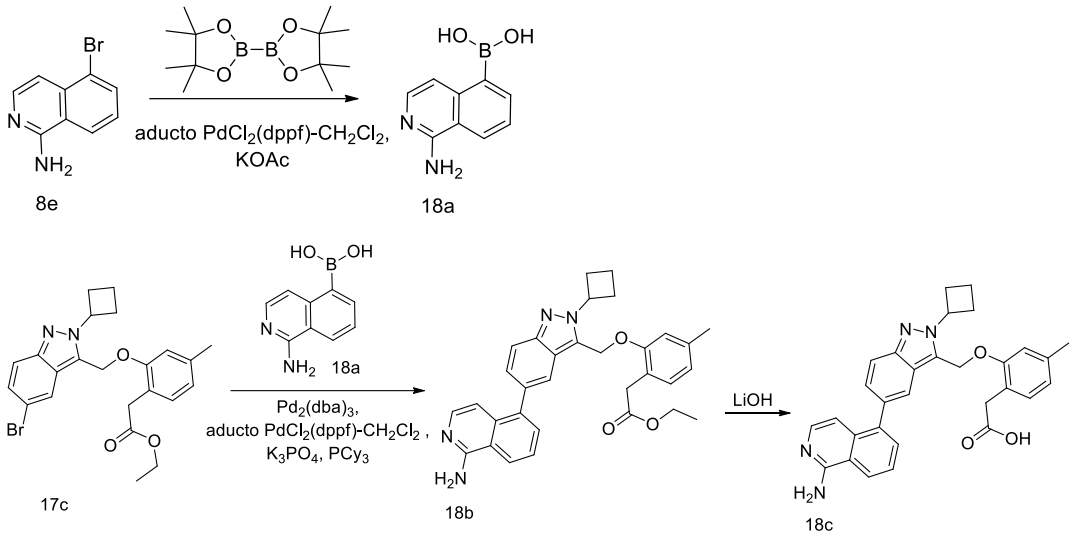
El compuesto **17d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**17c**) (100 mg, 0,219 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (70,9 mg, 0,262 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,437 mL, 0,875 mmol), PCy_3 (12,26 mg, 0,044 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20,02 mg, 0,022 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$ (17,7 mg, 0,022 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método Y, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**17d**) (80 mg, 70,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 521,30 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**17e**)

El compuesto **17e** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**17d**) (80 mg, 0,154 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (38,7 mg, 0,922 mmol) en agua (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**17e**) (20 mg, 26,4 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,01 (s, 1H), 8,52 – 8,41 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,83 (m, 2H), 7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,41 - 5,22 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,86 – 2,66 (m, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,97 – 1,81 (m, 2H); MS (ES+): 493,20 (M+1); MS (ES-): 491,20 (M-1).

Esquema 18



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**18c**)

Etapa 1: Preparación de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**)

El compuesto **18a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 4 del esquema 1, a partir de 5-bromoisoquinolin-1-amina (**8e**) (5 g, 22,41 mmol; CAS N.° 852570-80-0) en dioxano anhidro (100 mL), mediante el uso de BISPIN (11,38 g, 44,8 mmol) y acetato de potasio (5,50 g, 56,0 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1,098 g, 1,345 mmol) y se calentó durante 15 h a 100 °C. De esto, se obtuvo después de la preparación y purificación mediante el uso del método Z, ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (3,6 g, 85 % de rendimiento), que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**18b**)

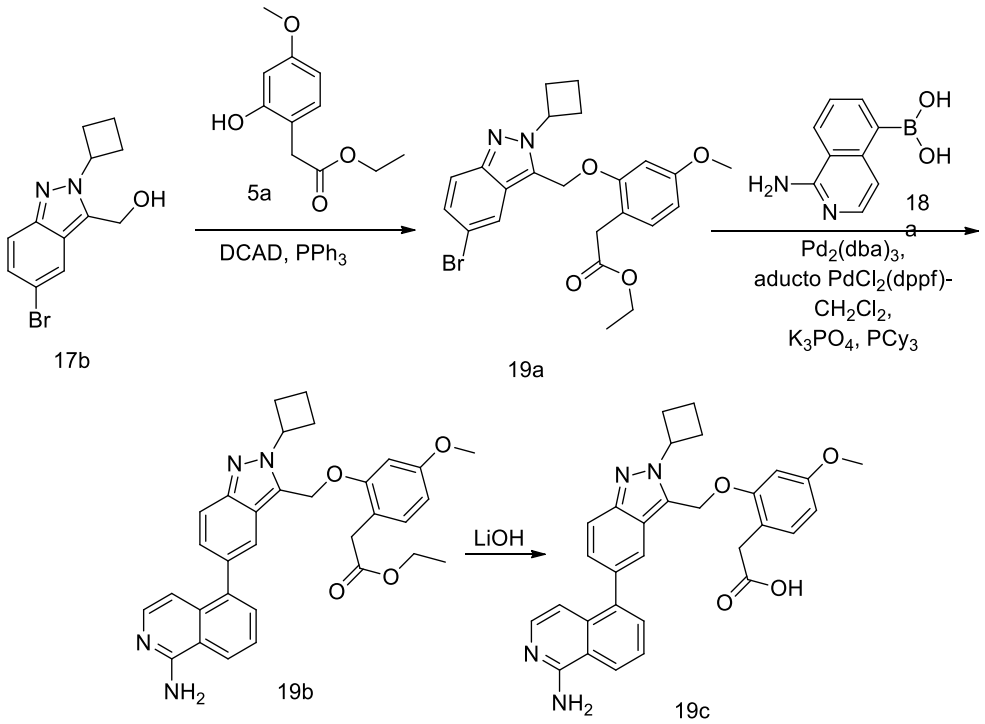
El compuesto **18b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**17c**) (100 mg, 0,219 mmol) en

dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (61,7 mg, 0,328 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,437 mL, 0,875 mmol), PCy_3 (12,26 mg, 0,044 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20,02 mg, 0,022 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (17,86 mg, 0,022 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método Y, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**18b**) (80 mg, 70 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 521,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**18c**)

El compuesto **18c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato (**18b**) (80 mg, 0,154 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (38,7 mg, 0,922 mmol) en agua (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**18c**) (8 mg, 10,57 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,42 - 5,26 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,83 – 2,71 (m, 2H), 2,57 – 2,53 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,99 – 1,86 (m, 2H); MS (ES+): 493,20 (M+1); MS (ES-): 491,20 (M-1).

Esquema 19



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**19c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**19a**)

El compuesto **19a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metanol (**17b**) (500 mg, 1,778 mmol) en DCM (10 mL), mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato (**5a**) (393 mg, 1,867 mmol), PPh_3 (560 mg, 2,134 mmol) y una solución de DCAD (784 mg, 2,134 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método N, etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**19a**) (250 mg, 29,7 % de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES+): 473,10 y 475,10 (M+1); MS (ES-): 471,00 y 473,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**19b**)

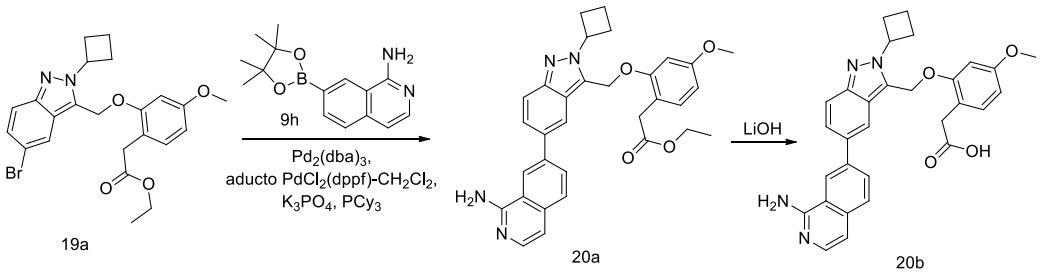
El compuesto **19b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**19a**) (100 mg, 0,211 mmol) en dioxano/THF (4 mL, relación 1:1), mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (59,6 mg, 0,317 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,423 mL, 0,845 mmol), PCy_3 (11,85 mg, 0,042 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19,35 mg, 0,021 mmol) y aducto

$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (17,3 mg, 0,021 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método Y, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**19b**) (60 mg, 0,112 mmol, 52,9 % de rendimiento) como un aceite transparente. MS (ES+): 537,25 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**19c**)

El compuesto **19c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**19b**) (60 mg, 0,112 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (28,2 mg, 0,671 mmol) en agua (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**19c**) (20 mg, 35,2 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 – 7,90 (m, 2H), 7,90 – 7,78 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,42 - 5,25 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,54 – 2,51 (m, 2H), 2,01 – 1,83 (m, 2H); MS (ES+): 509,20 (M+1); MS (ES-): 507,20 (M-1).

Esquema 20



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**20b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**20a**)

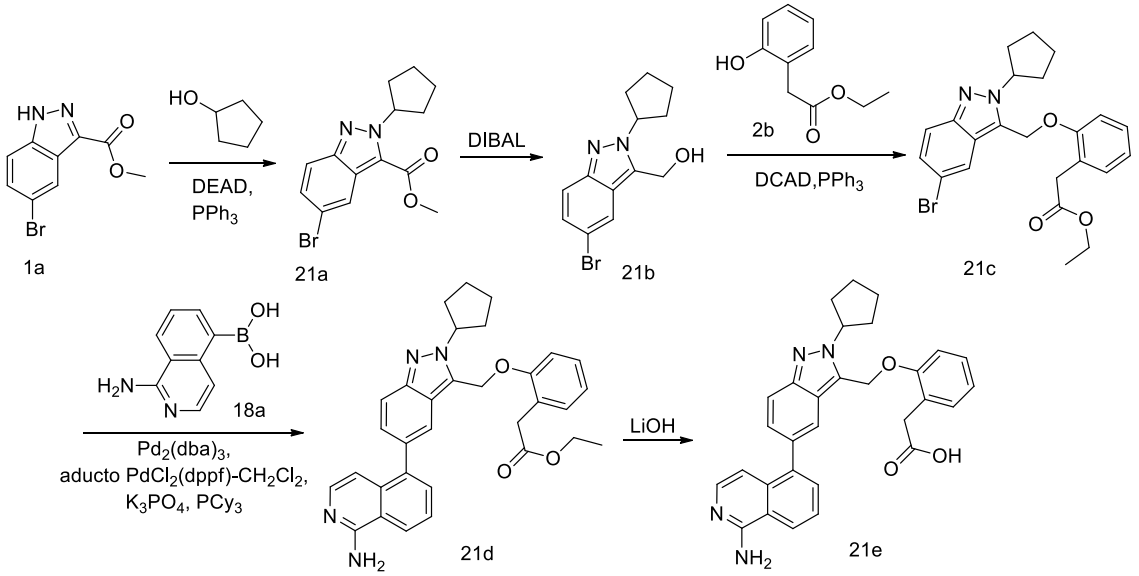
El compuesto **20a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**19a**) (100 mg, 0,211 mmol) en

dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (68,5 mg, 0,254 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,423 mL, 0,845 mmol), PCy_3 (11,85 mg, 0,042 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19,35 mg, 0,021 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método Y, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**20a**) (60 mg, 52,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**20b**)

El compuesto **20b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato (**20a**) (60 mg, 0,112 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (28,2 mg, 0,671 mmol) en agua (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**20b**) (20 mg, 35,2 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (s, 1H), 8,54 – 8,39 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,82 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,39 -5,24 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,57 – 2,53 (m, 2H), 1,98 – 1,83 (m, 2H).; MS (ES+): 509,20 (M+1); MS (ES-): 507,20 (M-1).

Esquema 21



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**21e**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-carboxilato (**21a**)

El compuesto **21a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 1 del esquema 8, a partir de metil 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato (**1a**) (3 g, 11,76 mmol) en THF, mediante el uso de DEAD (4,10 g, 23,52 mmol), PPh_3 (6,17 g, 23,52 mmol) y ciclopentanol (2,026 g, 23,52 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método N, metil 5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-carboxilato (**21a**) (2,7 g, 71,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 0,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 5,96 (tt, J = 7,8, 6,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,27 - 2,01 (m, 4H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 2H); MS (ES+): 323,00 y 325,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metanol (**21b**)

El compuesto **21b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 7, a partir de metil 5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-carboxilato (**21a**) (2,7 g, 8,35 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de hidruro de diisobutilaluminio (solución en DCM 1 M, 20,89 mL, 20,89 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método W, (5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metanol (**21b**) (2,1 g, 7,11 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; MS (ES+): 295,00 y 297,00 (M+1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**21c**)

El compuesto **21c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metanol (**21b**) (1 g, 3,39 mmol), mediante el uso de etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (0,672 g, 3,73 mmol), PPh_3 (1,066 g, 4,07 mmol) y una solución de DCAD (1,493 g, 4,07 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método N, etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**21c**) (560 mg, 36,1 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,17 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,80 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 4H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,74 - 1,58 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 457,10 y 459,05 (M+1);

MS (ES-): 455,00 y 457,10 (M-1).

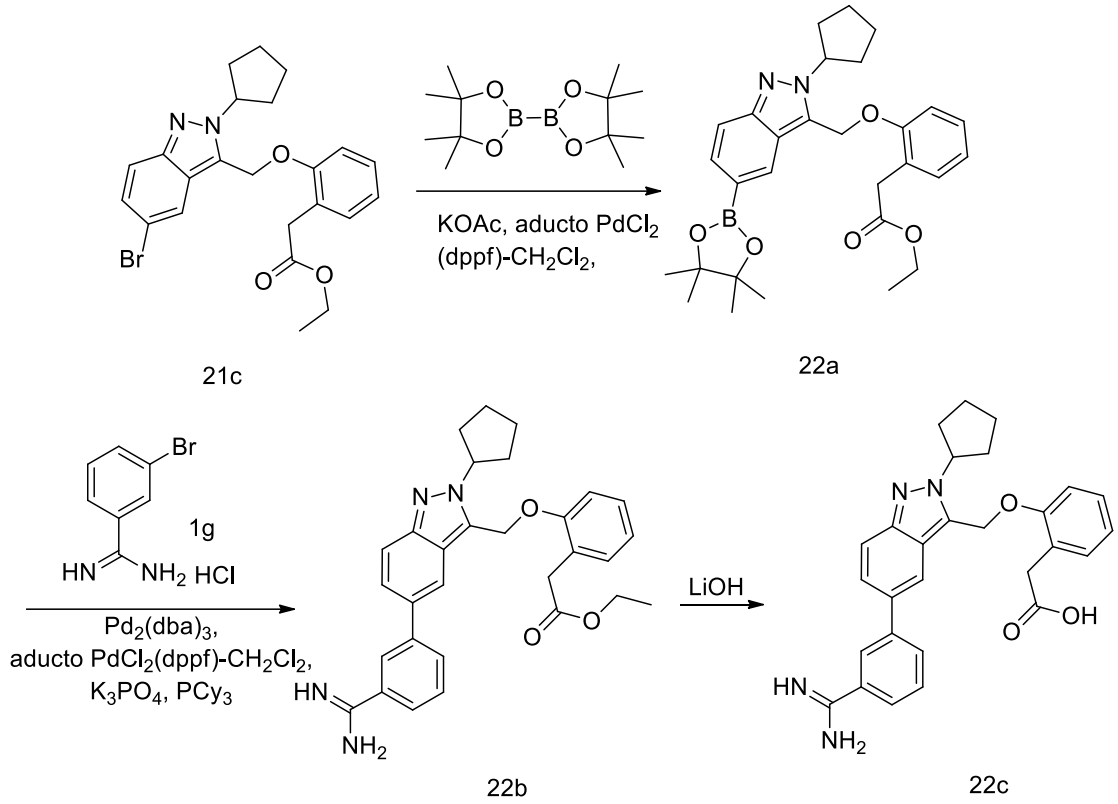
Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**21d**)

El compuesto **21d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**21c**) (200 mg, 0,437 mmol) en dioxano/THF (4 mL), mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (123 mg, 0,656 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,875 mL, 1,749 mmol), PCy_3 (24,53 mg, 0,087 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (40,0 mg, 0,044 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (35,7 mg, 0,044 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método Y, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**21d**) (150 mg, 65,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 521,20 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**21e**)

El compuesto **21e** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**21d**) (150 mg, 0,288 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (72,5 mg, 1,729 mmol) en agua (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**21e**) (35 mg, 24,66 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 – 6,90 (m, 2H), 5,63 (s, 2H), 5,36 - 5,07 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 2H), 2,17 – 2,06 (m, 2H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,80 – 1,62 (m, 2H); MS (ES+): 493,20 (M+1); MS (ES-): 491,20 (M-1).

Esquema 22



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**22c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((2-ciclopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**22a**)

El compuesto **22a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 4 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**21c**) (450 mg, 0,984 mmol) en dioxano anhidro (20 mL), mediante el uso de BISPIN (500 mg, 1,968 mmol), KOAc (241 mg, 2,460 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (48,2 mg, 0,059 mmol) y se calentó durante 3 h a 100 °C. De esto, se obtuvo después de la preparación y purificación mediante el uso del método AA, etil 2-(2-((2-ciclopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**22a**) (180 mg, 36,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 505,30 (M+1); MS (ES-): 503,05 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**22b**)

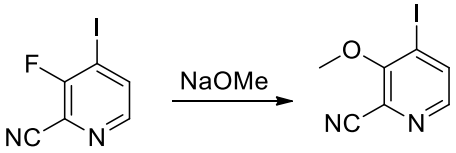
El compuesto **22b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((2-ciclopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**22a**) (180 mg, 0,357 mmol) en dioxano/THF (4 mL) mediante el uso de clorhidrato de 3-

bromobenzimidamida (**1g**) (168 mg, 0,714 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,714 mL, 1,427 mmol), PCy_3 (20,01 mg, 0,071 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (32,7 mg, 0,036 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (39,1 mg, 0,036 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F, etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**22b**) (120 mg, 67,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 3H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 4H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,90 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,27 - 5,11 (m, 1H), 3,76 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 4H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 497,20 (M+1); MS (ES-): 495,10 (M-1).

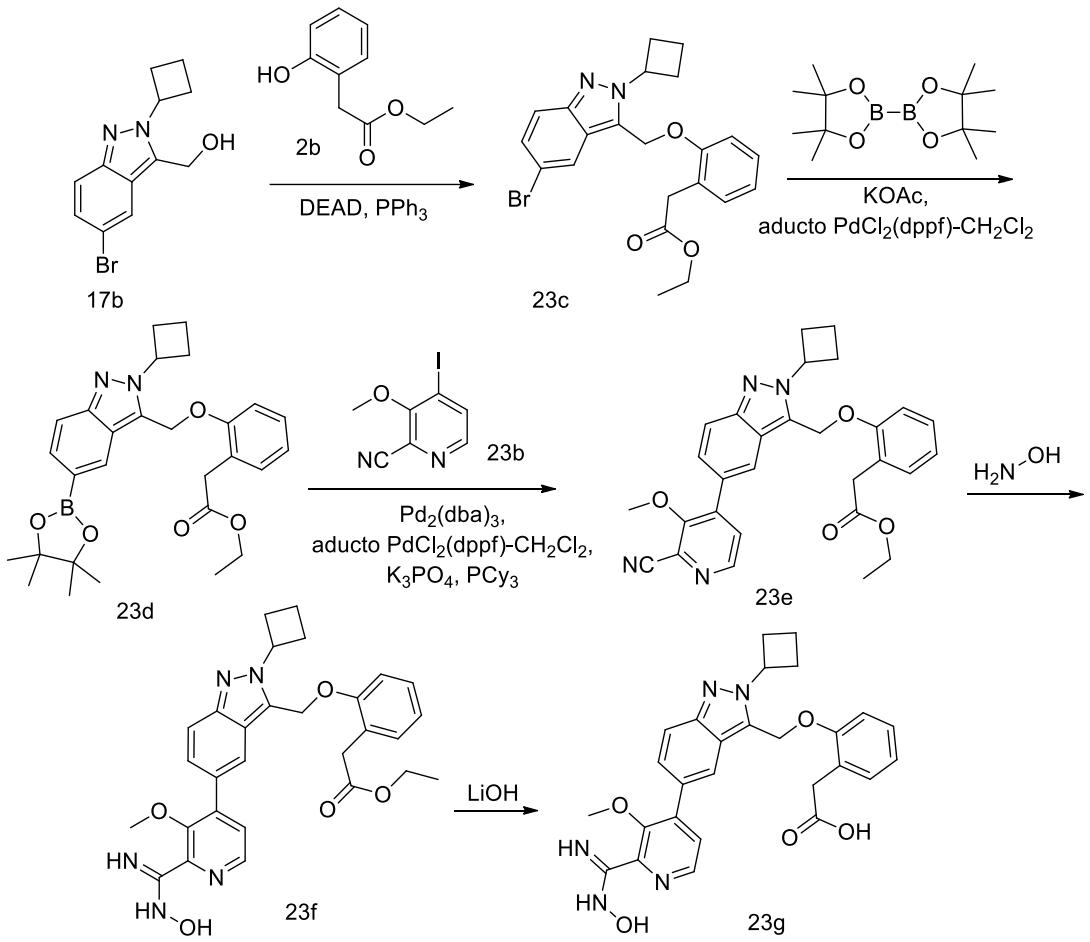
Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**22c**)

El compuesto **22c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**22b**) (120 mg, 0,242 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (60,8 mg, 1,450 mmol) en agua (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclopentil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**22c**) (30 mg, 26,5 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 3H), 7,74 – 7,64 (m, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,31 - 5,08 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,31 – 2,15 (m, 2H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,78 – 1,63 (m, 2H); MS (ES+): 469,20 (M+1); MS (ES-): 467,10 (M-1).

Esquema 23



23a 23b



Preparación de ácido 2-(2-((2-ciclobutil-5-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipiridin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**23g**)

Etapa 1: Preparación de 4-yodo-3-metoxipicolinonitrilo (**23b**)

Una solución de 3-fluoro-4-yodopicolinonitrilo (**23a**) (1 g, 4,03 mmol; CAS N.° 669066-35-7) en metóxido de sodio (solución en metanol al 25 % en peso) (4,49 mL, 20,16 mmol) se agitó durante 2 horas a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método AB, para obtener 4-yodo-3-metoxipicolinonitrilo (**23b**) (380 mg, 36,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H); MS (ES+): 260,90 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23c**)

El compuesto **23c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 1 del esquema 8, a partir de (5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metanol (**17b**) (820 mg, 2,92 mmol) en THF (30 mL), mediante el uso de

PPh_3 (1530 mg, 5,83 mmol), etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (788 mg, 4,37 mmol) y DEAD (1016 mg, 5,83 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método N, etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23c**) (430 mg, 33,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,14 (m, 3H), 6,92 (td, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,29 (p, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,70 - 2,53 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 443,10 y 445,10 (M+1); MS (ES+): 465,05 y 467,10 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((2-ciclobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23d**)

El compuesto **23d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 4 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23c**) (430 mg, 0,970 mmol) en dioxano anhidro (15 mL), mediante el uso de BISPIN (493 mg, 1,940 mmol), KOAc (238 mg, 2,425 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (47,5 mg, 0,058 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método B, etil 2-(2-((2-ciclobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23d**) (280 mg, 58,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,30 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,77 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,85 - 2,66 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 2H), 1,29 (s, 12H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 491,30 (M+1).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23e**)

El compuesto **23e** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((2-ciclobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23d**) (280 mg, 0,571 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 4-yodo-3-metoxipicolinonitrilo (**23b**) (178 mg, 0,685 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,142 mL, 2,284 mmol), PCy_3 (32,0 mg, 0,114 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (52,3 mg, 0,057 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (46,6 mg, 0,057 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AC, etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23e**) (280 mg, 99 % de rendimiento) como un aceite transparente; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (d,

J = 4,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,34 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,76 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,88 - 2,69 (m, 2H), 2,50 - 2,45 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 497,20 (M+1).

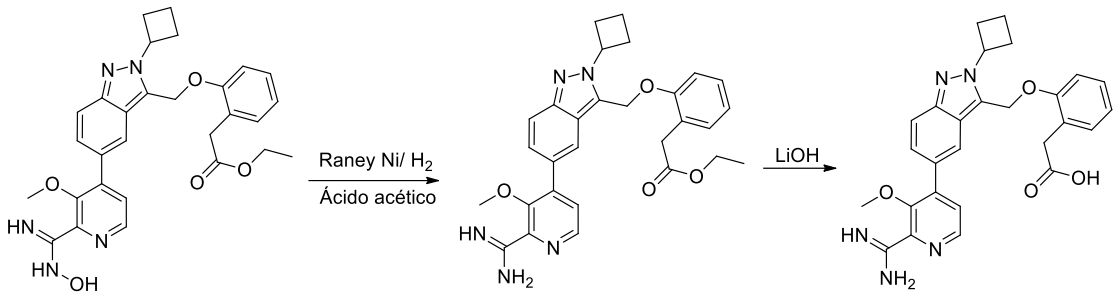
Etapa 5: Preparación de etil 2-(2-((2-ciclobutil-5-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipiridin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23f**)

A una solución de etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23e**) (280 mg, 0,564 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó hidroxilamina (0,373 mL, 5,64 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. El solvente se eliminó y el residuo obtenido se purificó mediante el uso del método E, para obtener etil 2-(2-((2-ciclobutil-5-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipiridin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23f**) (280 mg, 0,529 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,41 - 5,25 (m, 1H), 3,77 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 2,51 - 2,46 (m, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 530,20 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((2-ciclobutil-5-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipiridin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**23g**)

El compuesto **23g** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((2-ciclobutil-5-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipiridin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23f**) (100 mg, 0,189 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (47,5 mg, 1,133 mmol) en agua (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((2-ciclobutil-5-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipiridin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**23g**) (15 mg, 15,84 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,54 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 – 7,71 (m, 2H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,40 – 5,29 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,90 – 2,64 (m, 2H), 2,58 – 2,51 (m, 2H), 2,02 – 1,77 (m, 2H).; MS (ES+): 502,20 (M+1); MS (ES-): 500,10 (M-1).

Esquema 24



23f 24a 24b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**24b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**24a**)

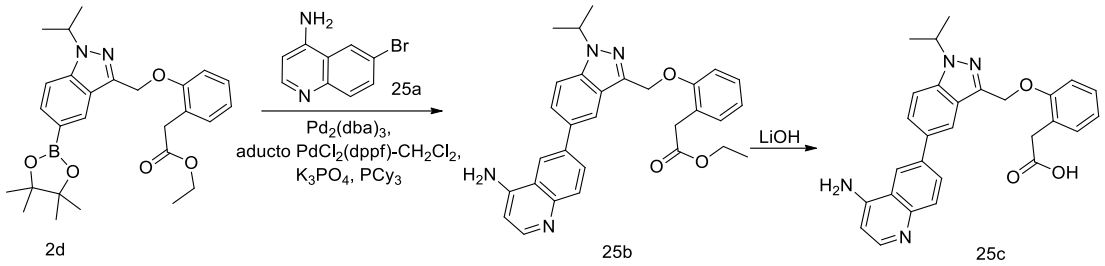
A una solución de etil 2-(2-((2-ciclobutil-5-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipiridin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**23f**) (280 mg, 0,529 mmol) en ácido acético (0,030 mL, 0,529 mmol) y etanol (5 mL) se agregó níquel Raney (0,529 mmol) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo, 1 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con etanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método E, para obtener etil 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**24a**) (200 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,31 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,34 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,76 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,87 - 2,67 (m, 2H), 2,51 - 2,48 (m, 2H), 2,01 - 1,81 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 514,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**24b**)

El compuesto **24b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**24a**) (200 mg, 0,389 mmol) en MeOH/THF (6 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (98 mg, 2,337 mmol) en agua (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**24b**) (35 mg, 18,51 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 – 9,31 (m, 4H, D_2O intercambiable), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 –

7,74 (m, 2H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 – 6,86 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,42 – 5,22 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,85 – 2,66 (m, 2H), 2,57 – 2,51 (m, 2H), 1,99 – 1,80 (m, 2H); MS (ES+): 486,20 (M+1); MS (ES-): 484,10 (M-1).

Esquema 25



Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**25c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(4-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25b**)

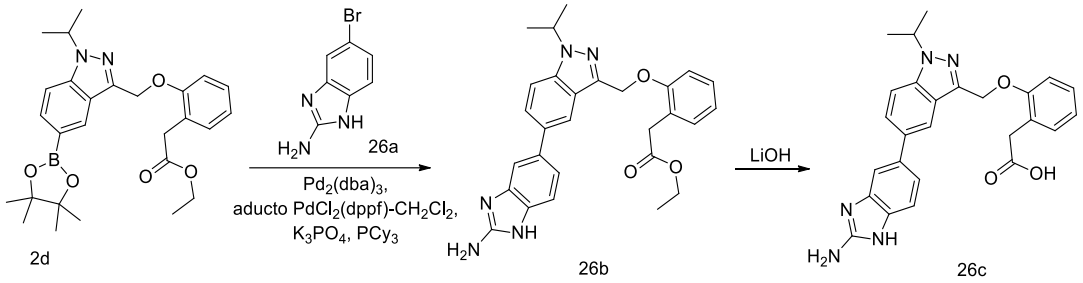
El compuesto **25b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL) mediante el uso de 6-bromoquinolin-4-amina (**25a**) (84 mg, 0,376 mmol; CAS N.° 65340-73-0), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (25,6 mg, 0,031 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(4-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**25b**) (100 mg, 64,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 14,6, 8,8 Hz, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,07 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,63 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,72 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 495,20 (M+1); MS (ES-): 493,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**25c**)

El compuesto **25c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(4-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**25b**) (100 mg, 0,202 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (50,9 mg,

1,213 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(4-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**25c**) (85 mg, 90 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 8,78 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,45 – 8,32 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,05 – 7,82 (m, 3H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,15 – 4,97 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 467,20 (M+1); MS (ES-): 465,15 (M-1).

Esquema 26



Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**26c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**26b**)

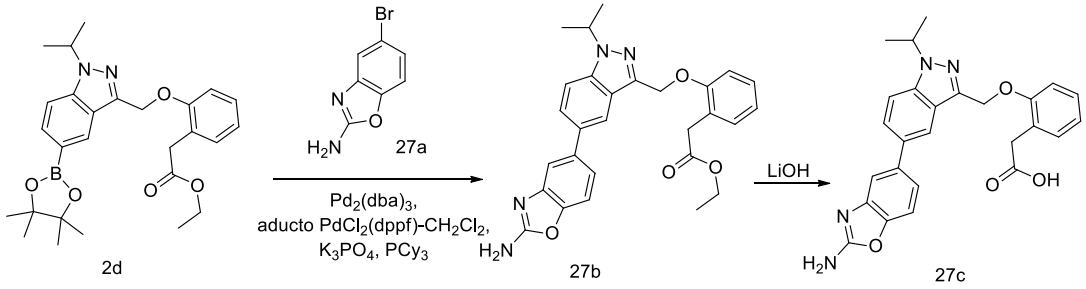
El compuesto **26b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL) mediante el uso de 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (**26a**) (177 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 791595-74-9), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**26b**) (50 mg, 24,73 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 484,20 (M+1); (ES-): 482,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**26c**)

El compuesto **26c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 2, a partir de etil 2-(2-((5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**26b**) (50 mg, 0,103 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (26,0

mg, 0,620 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**26c**) (7 mg, 14,86 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 2H, D_2O intercambiable), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,11 - 4,92 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 456,20 (M+1); (ES-): 454,10 (M-1).

Esquema 27



Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**27c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**27b**)

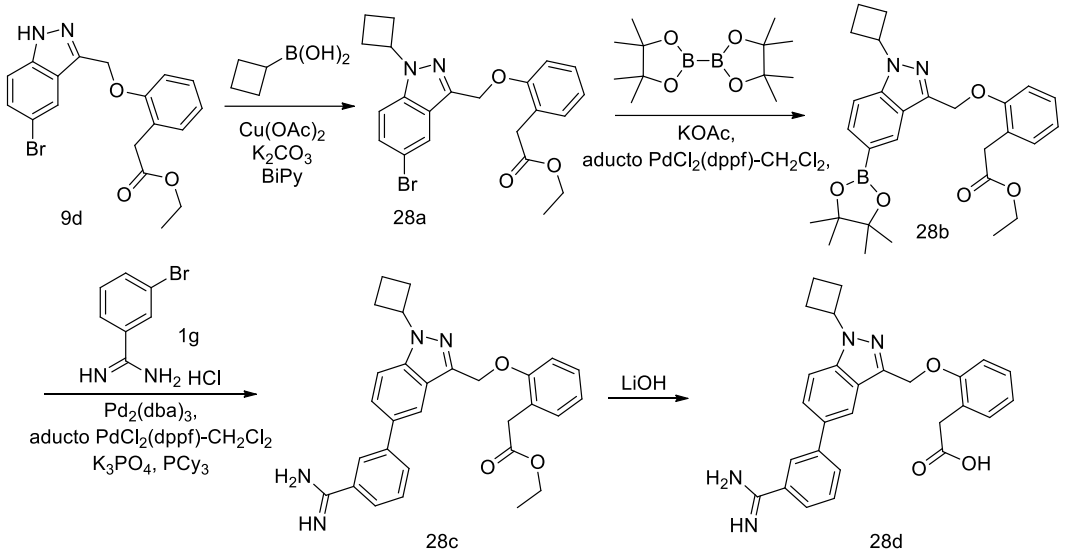
El compuesto **27b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL) mediante el uso de 5-bromobenzo[d]oxazol-2-amina (**27a**) (178 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 64037-07-6), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**27b**) (150 mg, 74,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 3,5, 1,9 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (dt, *J* = 7,8, 4,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,02 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,67 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,77 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 485,20 (M+1); 507,20 (M+Na); (ES-): 483,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1-isopropil-

1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**27c**)

El compuesto **27c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**27b**) (150 mg, 0,310 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (78 mg, 1,857 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**27c**) (60 mg, 0,131 mmol, 42,5 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,01 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,10 – 4,95 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 457,20 (M+1); (ES-): 455,10 (M-1).

Esquema 28



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**28d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**28a**)

A una solución de etil 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9d**) (1 g, 2,57 mmol) en DCE (20 mL) se agregó ácido ciclobutilborónico (0,385 g, 3,85 mmol; CAS N.° 849052-26-2), 2,2'-bipiridina (0,100 g, 0,642 mmol), acetato de cobre (II) (0,467 g, 2,57 mmol) y carbonato de potasio (0,71 g, 5,14 mmol) y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método P, para

obtener etil 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**28a**) (400 mg, 35,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,29 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,62 (pd, J = 9,4, 2,7 Hz, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 443,10 y 445,10 (M+1); (ES-): 441,00 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((1-ciclobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**28b**)

El compuesto **28b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 4 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**28a**) (400 mg, 0,902 mmol) en dioxano anhidro (20 mL), mediante el uso de BISPIN (458 mg, 1,805 mmol), KOAc (221 mg, 2,256 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (44,2 mg, 0,054 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método C, etil 2-(2-((1-ciclobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**28b**) (350 mg, 79 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,58 (m, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 6,93 (ddt, *J* = 7,4, 5,2, 3,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,29 (p, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,85 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,63 (h, *J* = 6,7, 4,4 Hz, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 1,88 (td, *J* = 10,7, 10,1, 4,1 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 491,30 (M+1); 513,30 (M+Na); (ES-): 489,00 (M-1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**28c**)

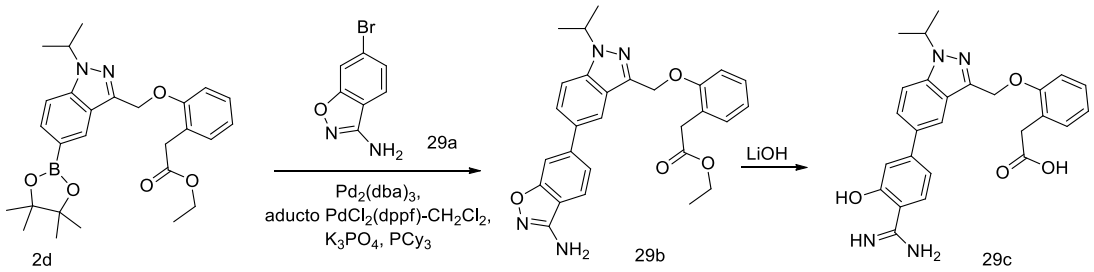
El compuesto **28c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-ciclobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**28b**) (350 mg, 0,714 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (336 mg, 1,427 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,427 mL, 2,85 mmol), PCy_3 (40,0 mg, 0,143 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (65,4 mg, 0,071 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (58,3 mg, 0,071 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F, etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**28c**) (200 mg, 58,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 483,30 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclobutil-1H-

indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**28d**)

El compuesto **28d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**28c**) (200 mg, 0,414 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (104 mg, 2,487 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**28d**) (36 mg, 19,11 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,44 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,19 (s, 1H), 8,17 – 8,12 (m, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 1H), 7,93 – 7,81 (m, 2H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,42 – 5,27 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,78 – 2,57 (m, 2H), 2,49 – 2,44 (m, 2H), 2,00 – 1,80 (m, 2H); MS (ES+): 455,20 (M+1); (ES-): 453,20 (M-1); análisis calculado para $C_{27}H_{26}N_4O_3.HCl,1,75H_2O$: C, 62,06; H, 5,88; N, 10,72; encontrado: C, 62,16; H, 5,71; N, 10,76.

Esquema 29



Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-carbamimidoil-3-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**29c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**29b**)

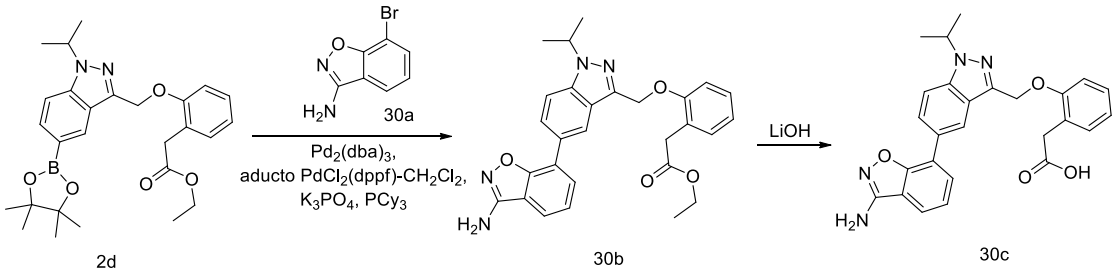
El compuesto **29b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 6-bromobenzo[d]isoxazol-3-amina (**29a**) (178 mg, 0,836 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**29b**) como

un aceite transparente; MS (ES+): 485,20 (M+1); 507,20 (M+Na); (ES-): 483,05 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-carbamimidoil-3-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**29c**)

El compuesto **29c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 2, a partir de etil 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**29b**) (100 mg, 0,206 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (52,0 mg, 1,238 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(4-carbamimidoil-3-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**29c**) (12 mg, 0,026 mmol, 12,68 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,83 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,16 – 4,92 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 1,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 459,20 (M+1); (ES-): 457,20 (M-1).

Esquema 30



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**30c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**30b**)

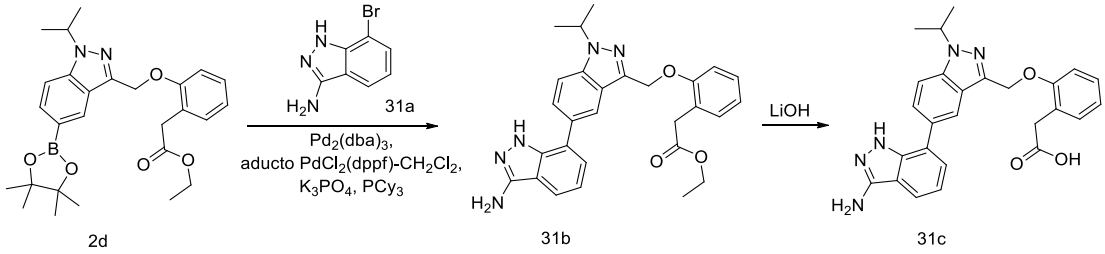
El compuesto **30b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 7-bromobenzo[d]isoxazol-3-amina (**30a**) (178 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 1260860-32-9), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U,

etil 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**30b**) (50 mg, 24,68 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 - 8,12 (m, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,82 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,06 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,60 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,72 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 485,20 (M+1); 507,20 (M+Na); (ES-): 483,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**30c**)

El compuesto **30c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**30b**) (50 mg, 0,103 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (26,0 mg, 0,619 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**30c**) (8 mg, 16,98 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 3H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,18 – 4,90 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 457,20 (M+1); (ES-): 455,10 (M-1).

Esquema 31



Preparación de ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,7'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**31c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,7'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acetato (**31b**)

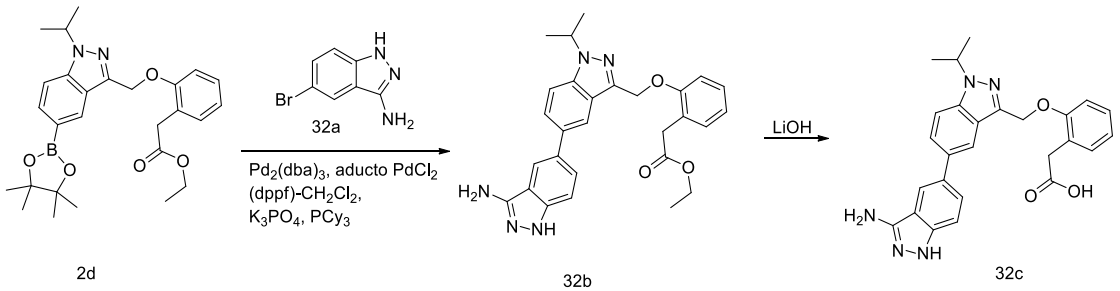
El compuesto **31b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 7-bromo-1H-indazol-

3-amina (**31a**) (177 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 1234616-28-4), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método R, etil 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,7'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acetato (**31b**) (150 mg, 74,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,76 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,05 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 1,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,67 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 484,20 (M+1); (ES-): 482,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,7'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**31c**)

El compuesto **31c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,7'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acetato (**31b**) (150 mg, 0,310 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (78 mg, 1,861 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,7'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**31c**) (65 mg, 0,143 mmol, 46,0 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 – 7,62 (m, 2H), 7,36 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,13 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,21 – 4,87 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 456,15 (M+1); (ES-): 454,15 (M-1).

Esquema 32



Preparación de ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,5'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**32c**)

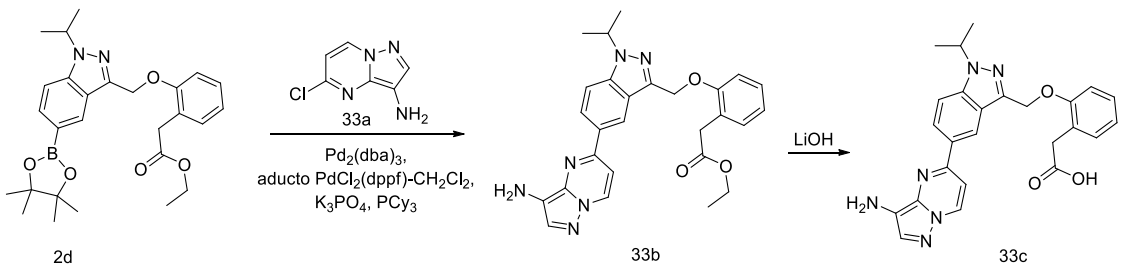
Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,5'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acetato (**32b**)

El compuesto **32b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 5-bromo-1H-indazol-3-amina (**32a**) (177 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 61272-71-7), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método R, etil 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,5'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (160 mg, 79 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 11,46 - 11,32 (m, 1H), 8,06 - 7,89 (m, 2H), 7,84 - 7,51 (m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 4H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,01 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,74 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 484,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,5'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**32c**)

El compuesto **32c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,5'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acetato (**32b**) (160 mg, 0,331 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (83 mg, 1,985 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,5'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**32c**) (35 mg, 0,077 mmol, 23,22 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 – 7,78 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,11 – 4,94 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 456,20 (M+1); (ES-): 454,20 (M-1).

Esquema 33



2d 33b 33c

Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**33c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1-

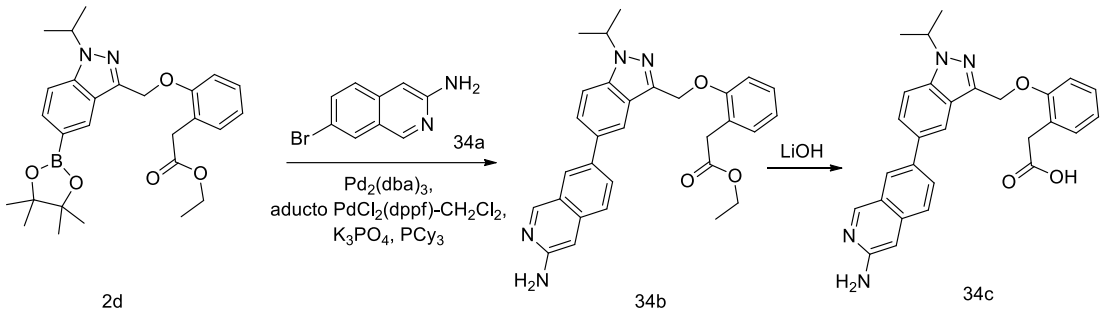
isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**33b**)

El compuesto **33b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (**33a**) (141 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 1234616-50-2), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método R, etil 2-(2-((5-(3-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**33b**) (120 mg, 59,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,06 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,76 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,77 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 485,20 (M+1); 507,25 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**33c**)

El compuesto **33c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(3-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**33b**) (120 mg, 0,248 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (62,4 mg, 1,486 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(3-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**33c**), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 3H, D_2O intercambiable), 9,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,99 – 6,86 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,25 – 4,80 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 457,20 (M+1); (ES-): 455,20 (M-1).

Esquema 34



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**34c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**34b**)

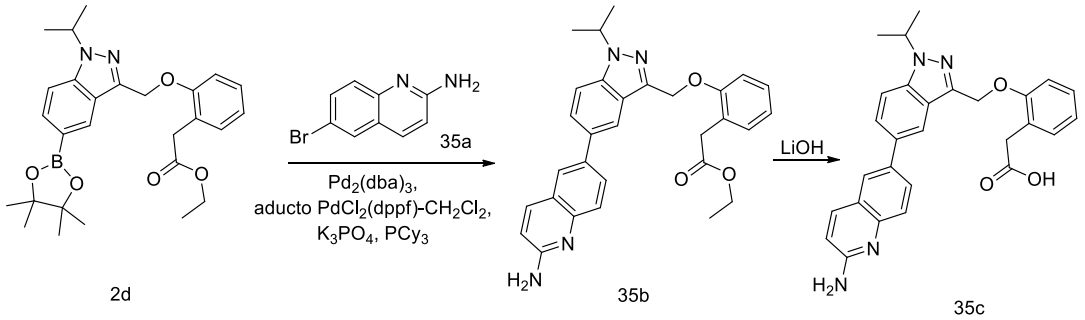
El compuesto **34b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-3-amina (**34a**) (187 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 1192815-02-3), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método R, etil 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**34b**) (150 mg, 72,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,16 - 8,01 (m, 2H), 7,90 - 7,78 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,04 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,73 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 495,25 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**34c**)

El compuesto **34c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**34b**) (150 mg, 0,303 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (76 mg, 1,82 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**34c**), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,91 – 7,82 (m, 3H), 7,29 – 7,26 (m, 2H), 7,23 – 7,21 (m, 2H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,47 (s, 2H),

5,11 – 4,98 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,10 (M-1).

Esquema 35



Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**35c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**35b**)

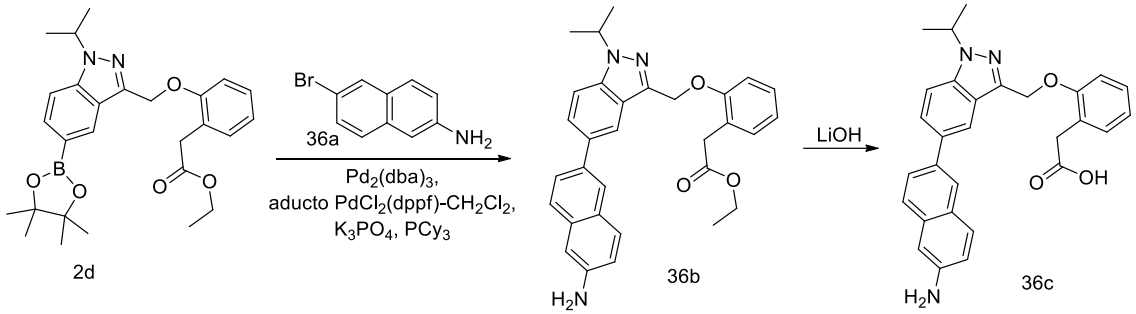
El compuesto **35b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 6-bromoquinolin-2-amina (**35a**) (187 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 791626-58-9), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método R, etil 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**35b**) (150 mg, 72,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (dt, J = 7,4, 4,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,03 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,73 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 495,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**35c**)

El compuesto **35c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**35b**) (150 mg, 0,303 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (76 mg,

1,82 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**35c**) (85 mg, 60,1 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 – 8,10 (m, 2H), 7,89 – 7,75 (m, 3H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,17 - 4,87 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,20 (M-1).

Esquema 36



Preparación de ácido 2-(2-((5-(6-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**36c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(6-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**36b**)

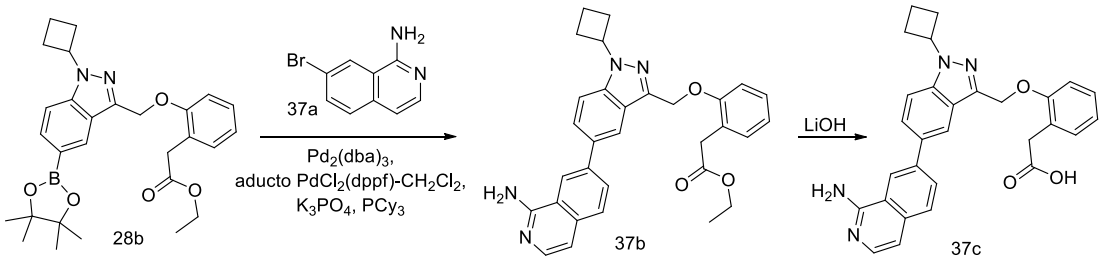
El compuesto **36b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 6-bromonaftalen-2-amina (**36a**) (186 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 7499-66-3), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(6-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**36b**) (160 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,96 (dd, *J* = 6,5, 2,2 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,03 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,73 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 494,20 (M+1); 516,20 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(6-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-

indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**36c**)

El compuesto **36c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(6-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**36b**) (160 mg, 0,324 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (82 mg, 1,945 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(6-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**36c**) (75 mg, 0,161 mmol, 49,7 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 2H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 6,99 – 6,87 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,14 - 4,95 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 466,20 (M+1); (ES-): 464,20 (M-1).

Esquema 37



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**37c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**37b**)

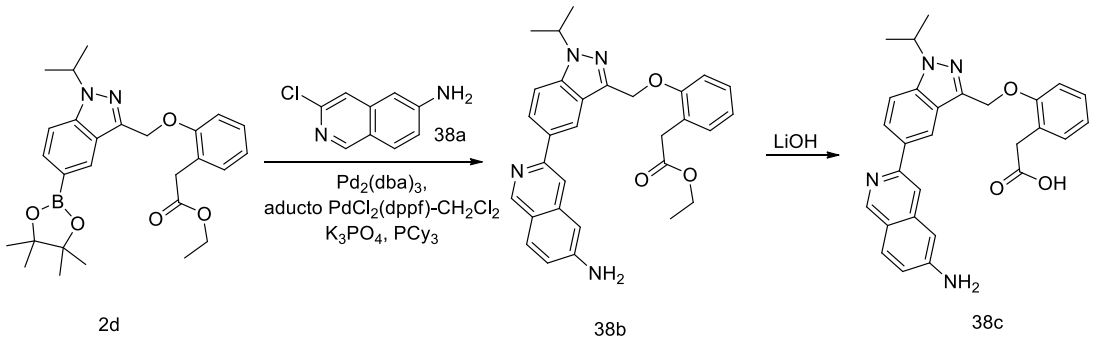
El compuesto **37b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-ciclobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (280 mg, 0,571 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**) (255 mg, 1,142 mmol; CAS N.° 215453-53-5), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,142 mL, 2,284 mmol), PCy_3 (32,0 mg, 0,114 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (52,3 mg, 0,057 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (46,6 mg, 0,057 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**37b**) (200 mg, 69,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 - 8,44 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,2, 4,5 Hz, 2H), 7,31 (dd, *J* =

4,7, 1,6 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 4H), 5,47 (s, 2H), 5,35 (p, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,79 - 2,58 (m, 2H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,24 - 1,17 (m, 2H), 0,72 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 507,20 (M+1); (ES-): 505,15 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**37c**)

El compuesto **37c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**37b**) (200 mg, 0,395 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (99 mg, 2,369 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**37c**) (95 mg, 50,3 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,08 – 7,94 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,43 - 5,28 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,76 – 2,58 (m, 2H), 2,57 – 2,51 (m, 2H), 1,98 – 1,79 (m, 2H); MS (ES+): 479,20 (M+1); (ES-): 477,20 (M-1); análisis calculado para $C_{29}H_{26}N_4O_3.HCl,2H_2O$: C, 63,21; H, 5,67; Cl, 6,43; N, 10,17; encontrado: C, 63,23; H, 5,69; Cl, 6,86; N, 10,00.

Esquema 38



2d 38b 38c

Preparación de ácido 2-(2-((5-(6-aminoisoquinolin-3-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**38c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(6-aminoisoquinolin-3-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**38b**)

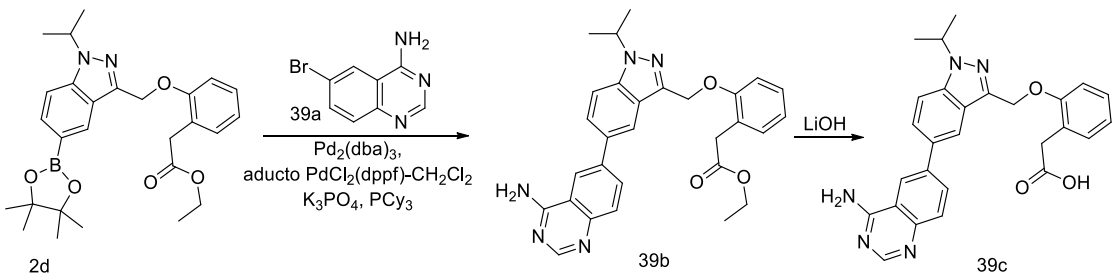
El compuesto **38b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200

mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 3-cloroisoquinolin-6-amina (**38a**) (149 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 1374652-51-3), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AC, etil 2-(2-((5-(6-aminoisoquinolin-3-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**38b**) (80 mg, 38,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 9,5 Hz, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,04 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,73 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,76 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 495,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(6-aminoisoquinolin-3-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**38c**)

El compuesto **38c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(6-aminoisoquinolin-3-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato ((**38b**) (80 mg, 0,162 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (40,7 mg, 0,971 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(6-aminoisoquinolin-3-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**38c**) (20 mg, 26,5 % de rendimiento), sal de HcL, como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,07 – 7,93 (m, 2H), 7,37 (s, 2H, D_2O intercambiable), 7,31 – 7,18 (m, 4H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,18 - 4,99 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,20 (M-1).

Esquema 39



Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**39c**)

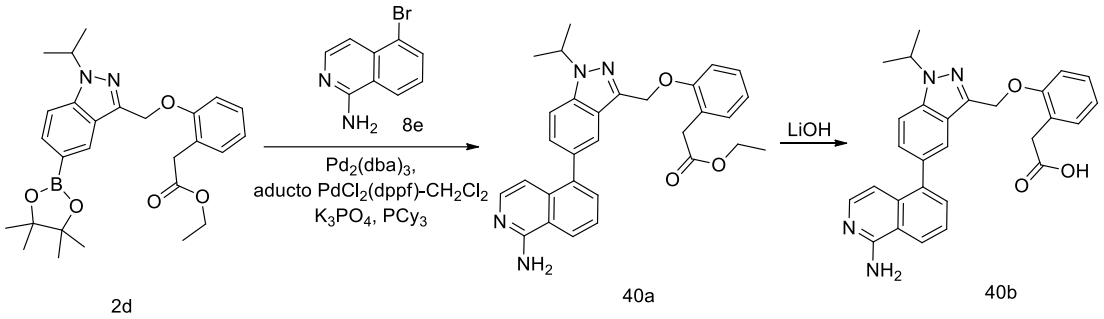
Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**39b**)

El compuesto **39b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 6-bromoquinazolin-4-amina (**39a**) (187 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 21419-48-7), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**39b**) (150 mg, 72,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (dq, *J* = 8,0, 4,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,06 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,71 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,25 (M+1); (ES-): 494,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**39c**)

El compuesto **39c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**39b**) (150 mg, 0,303 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (76 mg, 1,816 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**39c**) (95 mg, 0,203 mmol, 67,1 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,84 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,93 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 – 7,86 (m, 3H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 6,99 – 6,86 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,15 - 4,09 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 468,20 (M+1); (ES-): 466,15 (M-1).

Esquema 40



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**40b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**40a**)

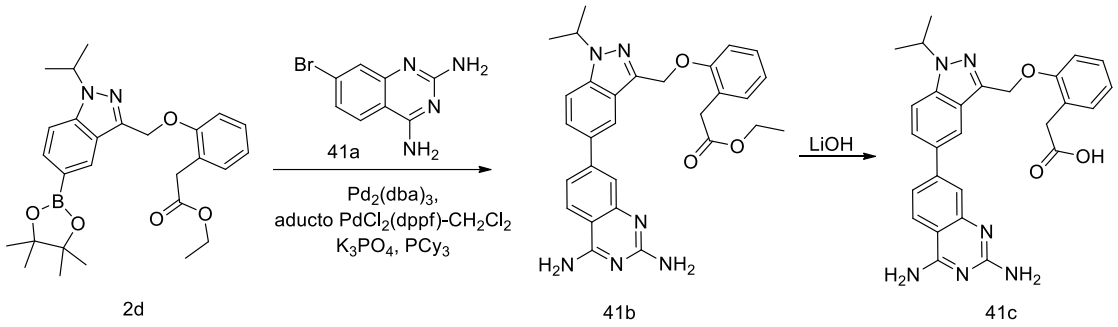
El compuesto **40a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 5-bromoisoquinolin-1-amina (**8e**) (187 mg, 0,836 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$ (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**40a**) (150 mg, 72,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,07 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 3,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 1,54 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,69 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,05 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**40b**)

El compuesto **40b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**40a**) (150 mg, 0,303 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (76 mg, 1,820 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**40b**) (75 mg, 53,0 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,33 (s, 1H, D_2O

intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,17 - 4,97 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,10 (M-1).

Esquema 41



Preparación de ácido 2-(2-((5-(2,4-diaminoquinazolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**41c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(2,4-diaminoquinazolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**41b**)

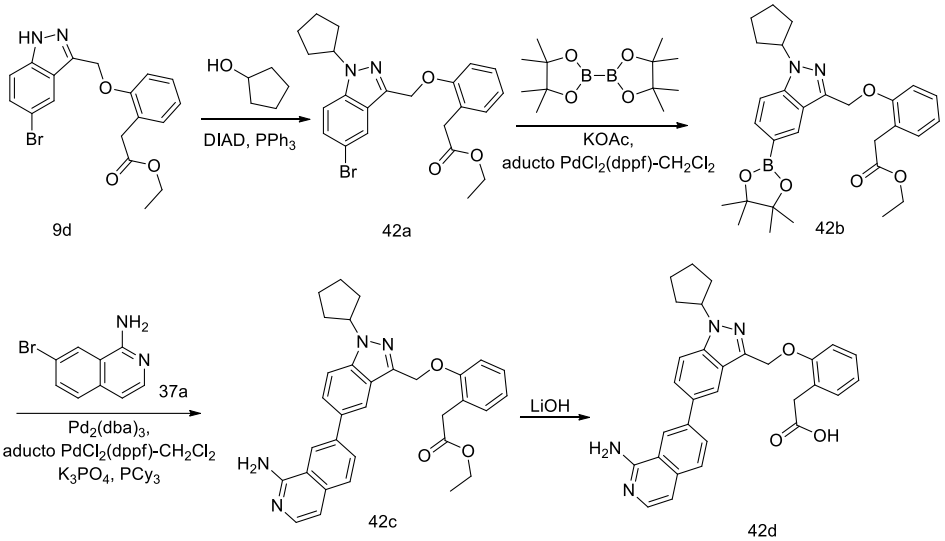
El compuesto **41b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 7-bromoquinazolin-2,4-diamina (**41a**) (200 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 137553-43-6), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(2,4-diaminoquinazolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**41b**) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 - 8,01 (m, 2H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (dt, *J* = 8,0, 4,2 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,11 - 4,95 (m, 1H), 3,66 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,74 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 511,25 (M+1); (ES-): 509,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(2,4-diaminoquinazolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**41c**)

El compuesto **41c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de

purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(2,4-diaminoquinazolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**41b**) (150 mg, 0,294 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (74,0 mg, 1,763 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(2,4-diaminoquinazolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**41c**) (80 mg, 56,4 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,80 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,84 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,13 - 4,92 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H).; MS (ES+): 483,20 (M+1); (ES-): 481,20 (M-1).

Esquema 42



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**42d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**42a**)

A una solución de trifenilfosfina (606 mg, 2,312 mmol), ciclopentanol (199 mg, 2,312 mmol) y etil 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**9d**) (500 mg, 1,285 mmol) en THF se agregó por goteo a 0 °C azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,450 mL, 2,312 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más ciclopentanol (3,6 eq.), DIAD (1,8 eq.) y TPP (1,8 eq.) para completar la reacción. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante el uso del método X, para obtener etil 2-(2-((5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**42a**)

(200 mg, 34,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 3H), 6,97 - 6,84 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,24 - 5,08 (m, 1H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,14 (dt, *J* = 13,1, 6,5 Hz, 2H), 2,04 - 1,82 (m, 4H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 457,10 y 459,10 (M+1); 479,10 y 481,10 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((1-ciclopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**42b**)

El compuesto **42b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 4 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**42a**) (650 mg, 1,421 mmol) en dioxano anhidro (20 mL), mediante el uso de BISPIN (722 mg, 2,84 mmol), KOAc (349 mg, 3,55 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (69,6 mg, 0,085 mmol) y se calentó durante 15 h a 100 °C. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (100 mL). De esto, se obtuvo después de la preparación y purificación mediante el uso del método C, etil 2-(2-((1-ciclopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**42b**) (580 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,85 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,17 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,86 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,99 (dt, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 2H), 1,85 (dd, *J* = 14,0, 7,8 Hz, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 2H), 1,29 (s, 12H), 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 505,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**42c**)

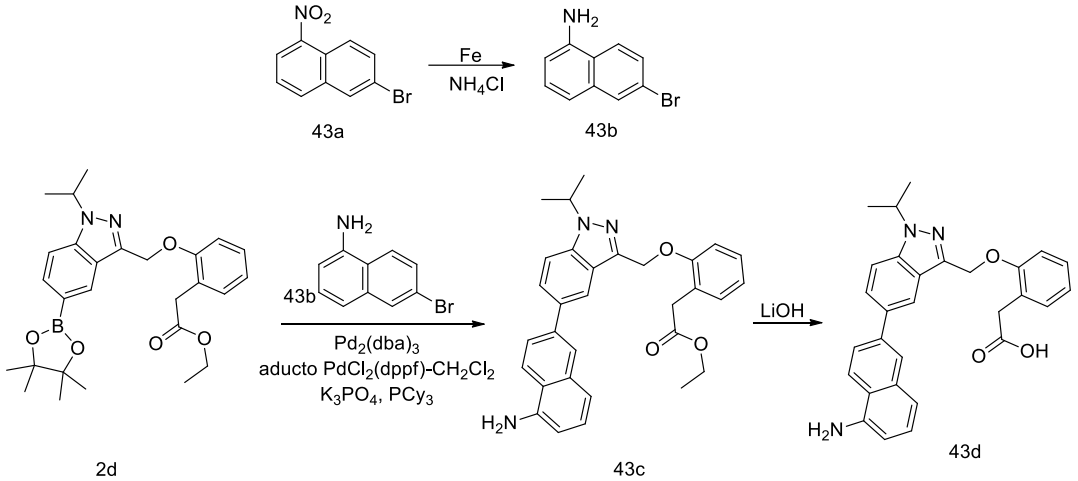
El compuesto **42c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-ciclopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**42b**) (250 mg, 0,496 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**) (166 mg, 0,743 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,991 mL, 1,982 mmol), PCy_3 (27,8 mg, 0,099 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (45,4 mg, 0,050 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (40,5 mg, 0,050 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. De esto, se obtuvo después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**42c**) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,9,

1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 5,23 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,63 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,17 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,04 (h, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,75 - 1,70 (m, 2H), 0,72 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 521,35 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**42d**)

El compuesto **42d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**42c**) (150 mg, 0,288 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (72,5 mg, 1,729 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**42d**) (105 mg, 74,0 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 – 7,95 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 3H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,32 – 5,17 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,25 – 2,12 (m, 2H), 2,12 – 1,98 (m, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 2H), 1,79 – 1,67 (m, 2H); MS (ES+): 493,20 (M+1); (ES-): 491,20 (M-1).

Esquema 43



Preparación de ácido 2-(2-((5-(5-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**43d**)

Etapa 1: Preparación de 6-bromonaftalen-1-amina (**43b**)

A una solución de 6-bromo-1-nitronaftaleno (**43a**) (400 mg, 1,587 mmol) en etanol (5 mL) se agregó una solución acuosa de cloruro de amonio (1698 mg, 31,7

mmol) en agua (5 mL), hierro (886 mg, 15,87 mmol) y se calentó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla luego se enfrió hasta 22 °C, se diluyó con EtOAc (30 mL) y se agitó durante 1 h a 22 °C. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se enjuagó con EtOAc (3x20mL). El filtrado combinado se concentró a un volumen de aproximadamente 50 mL, se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (200 mL) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x100 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 6-bromonaftalen-1-amina (**43b**) (280 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H); MS (ES+): 222,00 y 224,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(5-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**43c**)

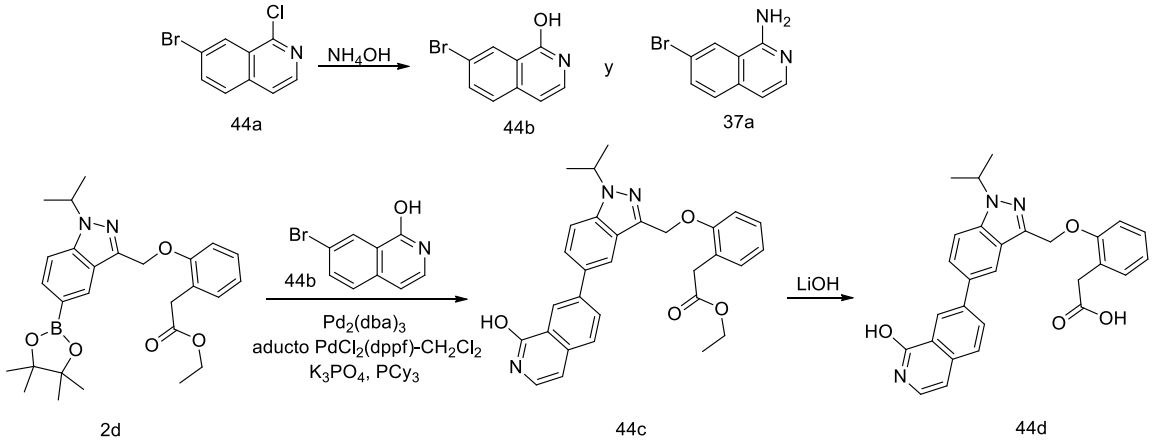
El compuesto **43c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL), mediante el uso de 6-bromonaftalen-1-amina (**43b**) (139 mg, 0,627 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AC, etil 2-(2-((5-(5-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**43c**) (150 mg, 72,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 - 8,08 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,11 (m, 3H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 6,65 (dd, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,04 (h, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,66 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,73 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 494,20 (M+1); (ES-): 492,20 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(5-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**43d**)

El compuesto **43d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(5-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**43c**) (150 mg, 0,304 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (77 mg, 1,823 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación

mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(5-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**43d**) (65 mg, 45,9 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido anaranjado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 3H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,12 – 4,99 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 466,20 (M+1); (ES-): 464,10 (M-1); análisis calculado para $C_{29}H_{27}N_3O_3$.HCl.H_2O: C, 66,98; H, 5,82; Cl, 6,82; N, 8,08; encontrado: C, 66,97; H, 5,73; Cl, 6,67; N, 8,12.

Esquema 44



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-hidroxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**44d**)

Etapa 1: Preparación de 7-bromoisoquinolin-1-ol (**44b**)

A una solución de 7-bromo-1-cloroisoquinolina (**44a**) (5 g, 20,62 mmol; CAS N.° 215453-51-3) en N-metil-2-pirrolidinona (40 mL) se agregó hidróxido de amonio acuoso (16,06 mL, 412 mmol) y se calentó a 150 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta RT, se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL x 4). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron, se concentraron y el residuo obtenido se purificó mediante el uso del método AD para obtener 7-bromoisoquinolin-1-ol (**44b**) (200 mg, 4,33 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,45 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); MS (ES+): 224,00 (M+1); y 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**) (2,3 g, 50,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,90 (s, 2H); MS (ES+): 222,95 (M+1).

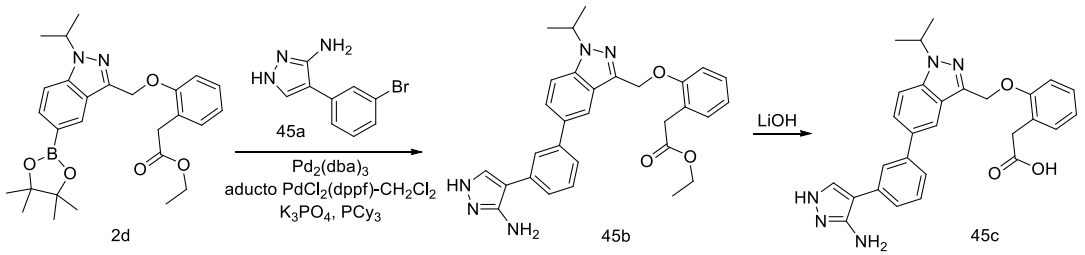
Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-hidroxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**44c**)

El compuesto **44c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-ol (**44b**) (141 mg, 0,627 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método E, etil 2-(2-((5-(1-hidroxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**44c**) (130 mg, 62,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 11,30 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,01 (m, 2H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,18 (dt, *J* = 7,1, 2,8 Hz, 2H), 6,92 (dt, *J* = 7,3, 4,2 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,04 (h, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,62 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,73 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,20 (M+1); (ES-): 494,20 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-hidroxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**44d**)

El compuesto **44d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-hidroxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**44c**) (130 mg, 0,262 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (66,0 mg, 1,574 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-hidroxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**44d**) (55 mg, 44,8 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 – 8,04 (m, 2H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 6,64 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,16 – 4,90 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H).; MS (ES+): 468,20 (M+1); (ES-): 466,10 (M-1); análisis calculado para $C_{28}H_{25}N_3O_4$,0,1HCl: C, 71,38; H, 5,37; Cl, 0,75; N, 8,92; encontrado: C, 71,35; H, 5,28; Cl, 1,00; N, 8,88.

Esquema 45



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**45c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**45b**)

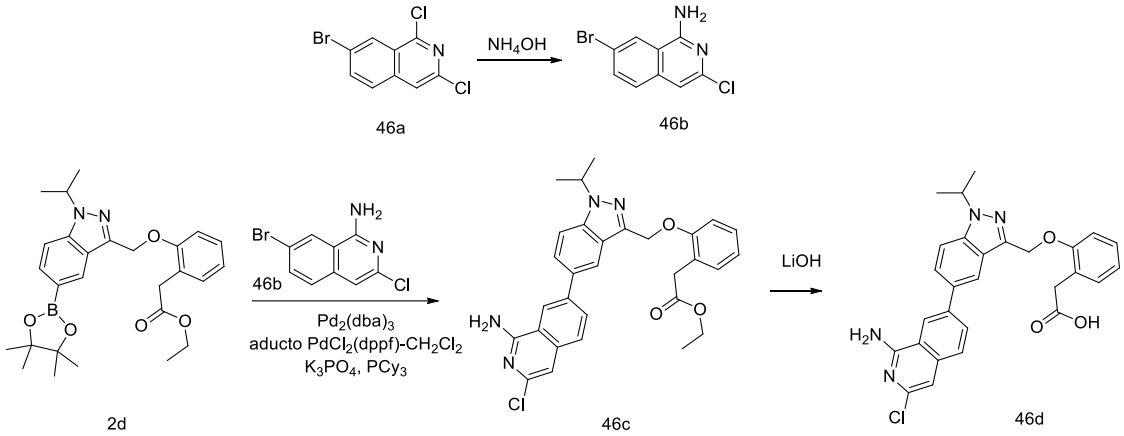
El compuesto **45b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 4-(3-bromofenil)-1H-pirazol-3-amina (**45a**) (199 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 301373-51-3), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5-(3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**45b**) (100 mg, 46,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,73 (s, 1H), 8,01 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 10,4 Hz, 3H), 7,59 - 7,35 (m, 4H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (dt, *J* = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,04 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,66 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,77 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 510,25 (M+1); (ES-): 508,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**45c**)

El compuesto **45c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación informados en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**45b**) (100 mg, 0,196 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (49,4 mg, 1,177 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**45c**) (55 mg, 58,2 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,51 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H),

5,12 – 4,97 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 482,20 (M+1); (ES-): 480,20 (M-1); análisis calculado para $C_{28}H_{27}N_5O_3$.HCl,1,25H_2O: C, 62,22; H, 5,69; Cl, 6,56; N, 12,96; encontrado: C, 62,20; H, 5,52; Cl, 6,49; N, 12,88.

Esquema 46



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-amino-3-cloroisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**46d**)

Etapa 1: Preparación de 7-bromo-3-cloroisoquinolin-1-amina (**46b**)

El compuesto **46b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 1 del esquema 44, a partir de 7-bromo-1,3-dicloroisoquinolina (**46a**) (1 g, 3,61 mmol; CAS N.° 924271-40-9) en N-Metil-2-pirrolidinona (20 mL) mediante el uso de NH_4OH acuoso (5,62 mL, 144 mmol) y se calentó a 150°C durante dos días. De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método O, 7-bromo-3-cloroisoquinolin-1-amina (**46b**) (820 mg, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,00 (s, 1H); MS (ES+): 256,90 & 258,90 (M+1); (ES-): 254,90 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-amino-3-cloroisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46c**)

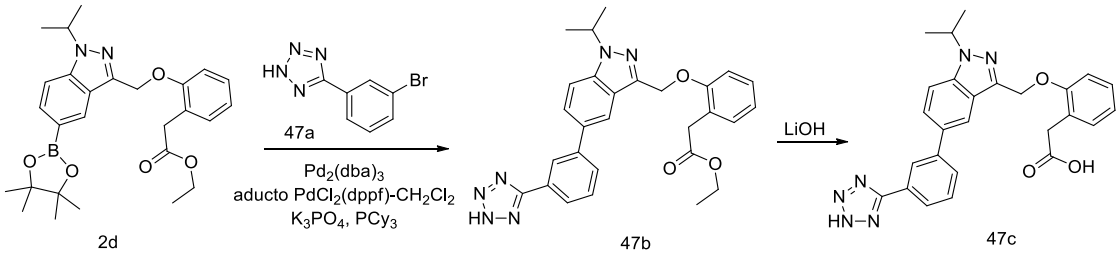
El compuesto **46c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (100 mg, 0,209 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-bromo-3-cloroisoquinolin-1-amina (**46b**) (81 mg, 0,314 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,418 mL, 0,836 mmol), PCy_3 (11,72 mg, 0,042 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19,14 mg, 0,021 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (17,1 mg, 0,021 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 h en un baño de aceite. De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación

mediante el uso de el Método U, 2-(2-((5-(1-amino-3-cloroisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46c**) (60 mg, 54,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,30 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (dt, *J* = 7,3, 4,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,07 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,61 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,71 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 529,20 & 531,20 (M+1); (ES-): 527,05 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-amino-3-cloroisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**46d**)

El compuesto **46d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(1-amino-3-cloroisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46c**) (60 mg, 0,113 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (28,6 mg, 0,68 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-amino-3-cloroisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**46d**) (26 mg, 45,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 6,0, 1,7 Hz, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (td, J = 6,7, 2,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,15 - 4,95 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 501,15 & 503,10 (M+1); (ES-): 499,10 & 501,10 (M-1).

Esquema 47



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**47c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**47b**)

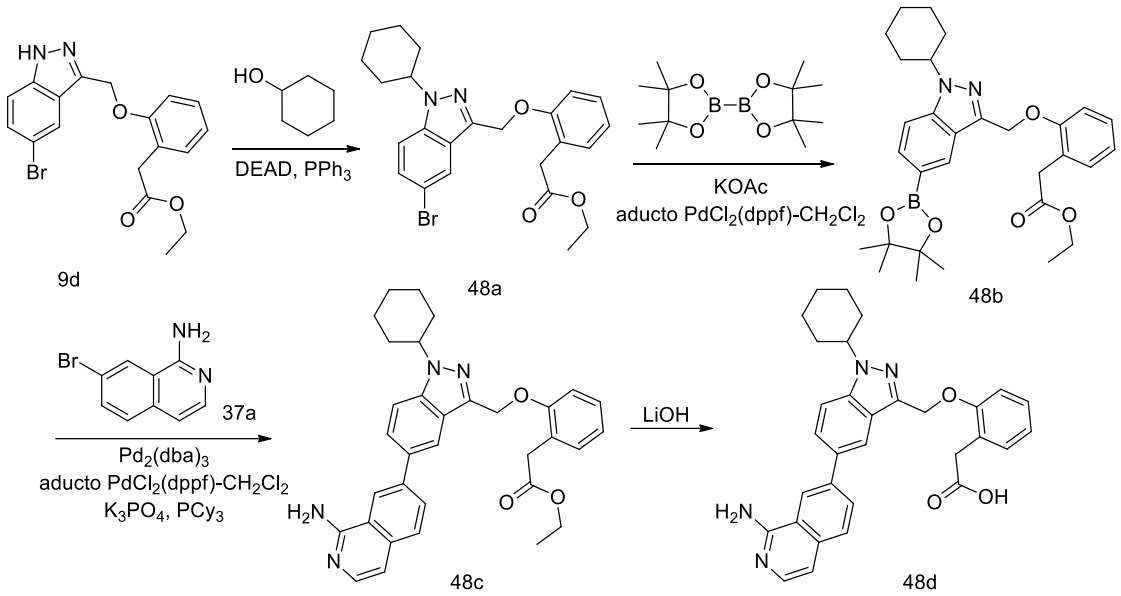
El compuesto **47b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 5-(3-bromofenil)-2H-tetrazol (**47a**) (188 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 3440-99-1), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método U, 2-(2-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**47b**) (100 mg, 48,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,92 (dt, *J* = 7,6, 4,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,06 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,62 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,73 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 497,20 (M+1); (ES-): 495,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**47c**)

El compuesto **47c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**47b**) (100 mg, 0,201 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (50,7 mg, 1,208 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**47c**) (15 mg, 15,90 % de rendimiento) como un sólido anaranjado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 – 8,34 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 – 7,99 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,14 – 4,96 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 469,20 (M+1); (ES-): 467,10 (M-1).

Esquema 48



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**48d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48a**)

El compuesto **48a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 1 del esquema 8, a partir de 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**9d**) (1000 mg, 2,57 mmol) en THF, mediante el uso de DEAD (895 mg, 5,14 mmol), PPh_3 (1348 mg, 5,14 mmol) y ciclohexanol (515 mg, 5,14 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 2-(2-((5-bromo-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48a**) (210 mg, 17,34 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,12 (m, 3H), 6,92 (td, *J* = 7,1, 1,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,62 (p, *J* = 5,2, 4,8 Hz, 1H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,01 - 1,78 (m, 6H), 1,78 - 1,62 (m, 1H), 1,61 - 1,38 (m, 2H), 1,37 - 1,11 (m, 1H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 471,10 & 473,05 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((1-ciclohexil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48b**)

El compuesto **48b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 4 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48a**) (200 mg, 0,424 mmol) en dioxano anhidro (10 mL), mediante el uso de BISPIN (215 mg, 0,849 mmol), KOAc (104 mg, 1,061 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (20,79 mg, 0,025 mmol) y calentando

durante 3h a 100 °C. De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método C, 2-(2-((1-ciclohexil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48b**) (130 mg, 59,1 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,60 (dd, *J* = 9,9, 4,7 Hz, 1H), 3,86 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,98 - 1,78 (m, 6H), 1,78 - 1,62 (m, 1H), 1,62 - 1,37 (m, 3H), 1,29 (s, 12H), 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 519,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48c**)

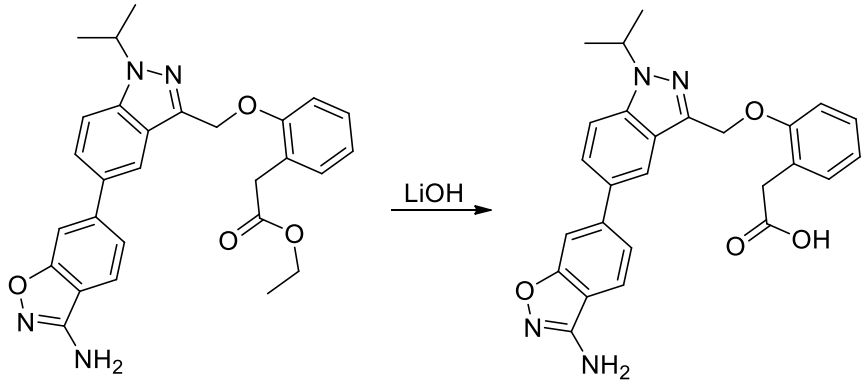
El compuesto **48c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-ciclohexil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48b**) (130 mg, 0,21 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1), mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**) (67,1 mg, 0,301 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,501 mL, 1,003 mmol), PCy_3 (14,06 mg, 0,05 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (22,96 mg, 0,025 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (20,5 mg, 0,025 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48c**) (100 mg, 74,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 6,91 (q, *J* = 4,3, 3,3 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,68 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,62 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 6H), 1,27 - 1,23 (m, 4H), 0,71 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 535,30 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**48d**)

El compuesto **48d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48c**) (100 mg, 0,187 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (47,1 mg, 1,122 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**48d**) (55 mg, 0,109 mmol, 58,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 13,44 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 – 7,96 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,77 – 4,59 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,03 – 1,81 (m, 6H), 1,79 – 1,67 (m, 1H), 1,64 – 1,43 (m, 2H), 1,40 – 1,16 (m, 1H); MS (ES+): 507,20 (M+1); (ES-): 505,20 (M-1).

Esquema 49

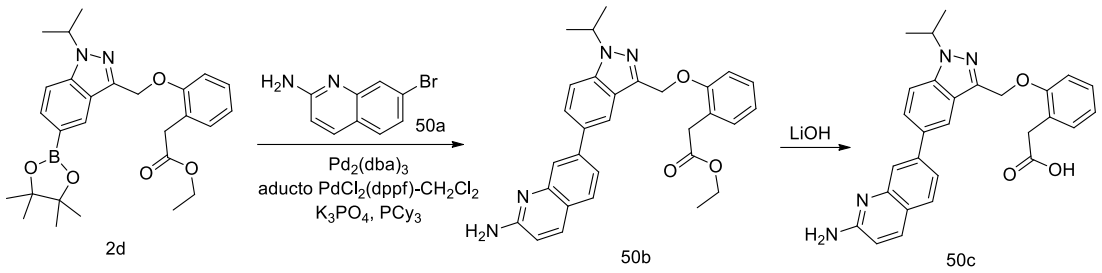


29b 49a

Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**49a**)

El compuesto **49a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**29b**) (20 mg, 0,041 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (5,2 mg, 0,124 mmol) en agua (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**49a**) (5 mg, 26,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,11 – 4,96 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H).; MS (ES+): 457,20 (M+1); (ES-): 455,10 (M-1).

Esquema 50



Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**50c**)

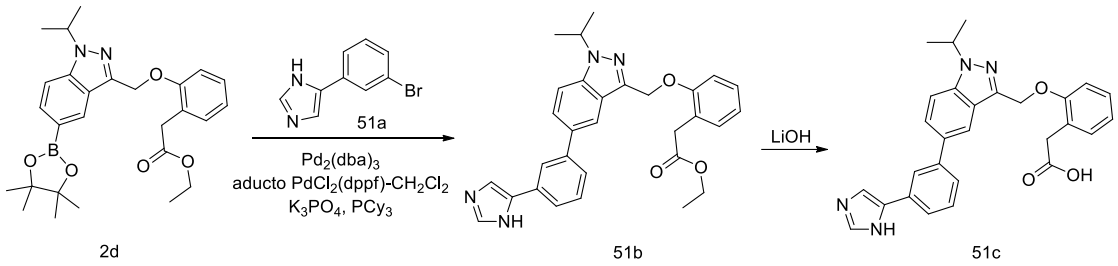
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50b**)

El compuesto **50b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (100 mg, 0,209 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-bromoquinolin-2-amina (**50a**) (69,9 mg, 0,314 mmol; CAS N.° 116632-53-2), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,418 mL, 0,836 mmol), PCy_3 (11,72 mg, 0,042 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19,14 mg, 0,021 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (17,1 mg, 0,021 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método U, 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50b**) (60 mg, 58,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 495,25 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**50c**)

El compuesto **50c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50b**) (60 mg, 0,121 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (30,5 mg, 0,728 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(2-aminoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**50c**) (52 mg, 0,111 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 – 7,94 (m, 2H), 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,14 – 4,96 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,20 (M-1).

Esquema 51



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**51c**)

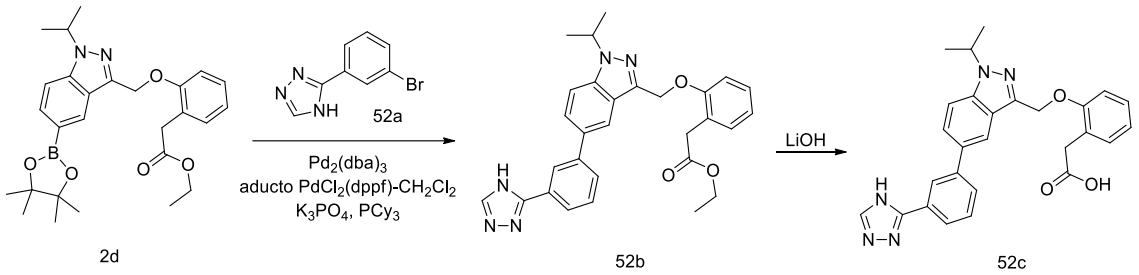
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**51b**)

El compuesto **51b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (100 mg, 0,209 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-(3-bromofenil)-1H-imidazol (**51a**) (69,9 mg, 0,314 mmol; CAS N.° 53848-00-3), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,418 mL, 0,836 mmol), PCy_3 (11,72 mg, 0,042 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19,14 mg, 0,021 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (17,1 mg, 0,021 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método U, 2-(2-((5-(3-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**51b**) (60 mg, 58,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**51c**)

El compuesto **51c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(3-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**51b**) (60 mg, 0,121 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (30,5 mg, 0,728 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**51c**) (10 mg, 0,021 mmol, 17,67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,28 – 8,19 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,79 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,17 – 4,94 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H).; MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,15 (M-1).

Esquema 52



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**52c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**52b**)

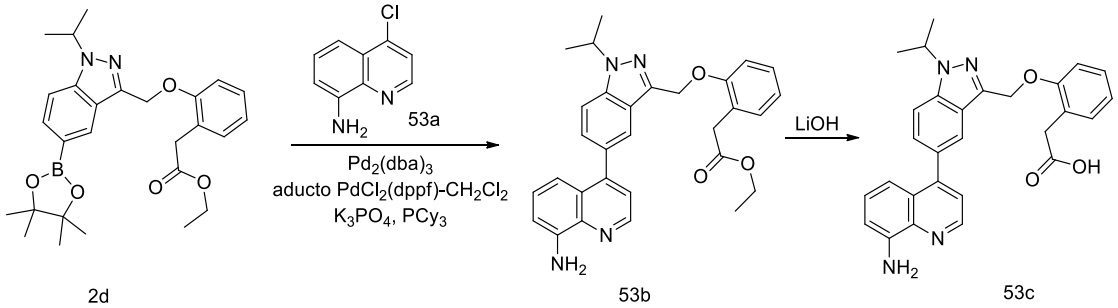
El compuesto **52b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (100 mg, 0,209 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 3-(3-bromofenil)-4H-1,2,4-triazol (**52a**) (70,3 mg, 0,314 mmol; CAS N.° 342617-08-7), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,418 mL, 0,836 mmol), PCy_3 (11,72 mg, 0,042 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19,14 mg, 0,021 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (17,1 mg, 0,021 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método U, 2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**52b**) (60 mg, 57,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 14,9 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,64 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,73 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,20 (M+1); (ES-): 494,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**52c**)

El compuesto **52c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**52b**) (60 mg, 0,121 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (30,5 mg, 0,726 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**52c**) (4 mg, 7,07 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,53 (s, 1H,), 8,37 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 –

7,73 (m, 4H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,11 – 4,96 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 468,20 (M+1); (ES-): 466,10 (M-1).

Esquema 53



Preparación de ácido 2-(2-((5-(8-aminoquinolin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**53c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(8-aminoquinolin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**53b**)

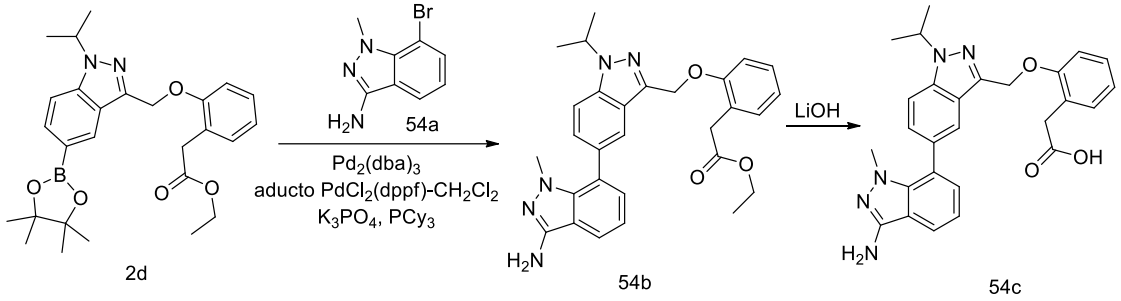
El compuesto **53b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 4-cloroquinolin-8-amina (**53a**) (84 mg, 0,470 mmol; CAS N.° 81764-16-1), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (25,7 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método U, 2-(2-((5-(8-aminoquinolin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**53b**) (100 mg, 64,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 6,01 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,08 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 4H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,67 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,00 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(8-aminoquinolin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**53c**)

El compuesto **53c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(8-aminoquinolin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**53b**) (100 mg, 0,202 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (50,9 mg, 1,213

mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(8-aminoquinolin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**53c**) (45 mg, 47,7 % de rendimiento) como un sólido anaranjado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 6,7, 2,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,16 – 5,02 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{26}N_4O_3$.HCl.H_2O: C, 64,55; H, 5,61; Cl, 6,80; N, 10,75;Encontrado: C, 64,35; H, 5,44; Cl, 6,62; N, 10,66.

Esquema 54



Preparación de ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1'-metil-1H,1'H-[5,7'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**54c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1'-metil-1H,1'H-[5,7'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54b**)

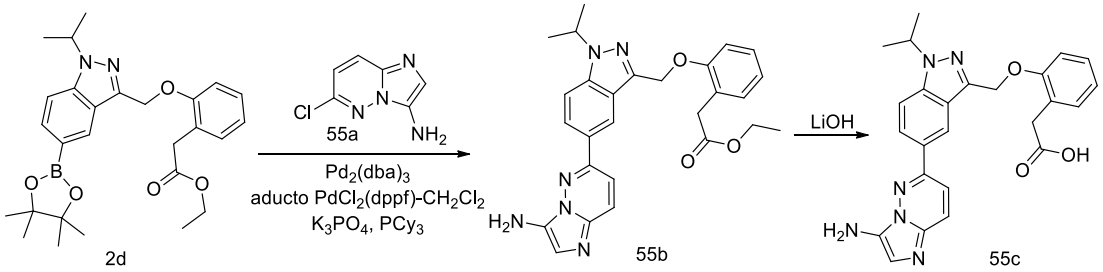
El compuesto **54b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (**54a**) (106 mg, 0,470 mmol; CAS N.° 1626335-95-2), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) y aducto Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (25,7 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método U, 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1'-metil-1H,1'H-5,7'-biindazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54b**) (100 mg, 64,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 8,0, 7,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,06 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,58 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,74 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 498,30

(M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1'-metil-1H,1'H-[5,7'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**54c**)

El compuesto **54c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 1, a partir de 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1'-metil-1H,1'H-5,7'-biindazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54b**) (100 mg, 0,201 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (50,6 mg, 1,206 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1'-metil-1H,1'H-[5,7'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**54c**) (55 mg, 58,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 – 7,87 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 3H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 6,93 – 6,85 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,12 – 5,03 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 470,20 (M+1); (ES-): 468,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{27}N_5O_3$.HCl. 1,25H_2O: C, 61,36; H, 5,82; Cl, 6,71; N, 13,25; Encontrado: C, 61,47; H, 5,83; Cl, 6,38; N, 13,18.

Esquema 55



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**55c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55b**)

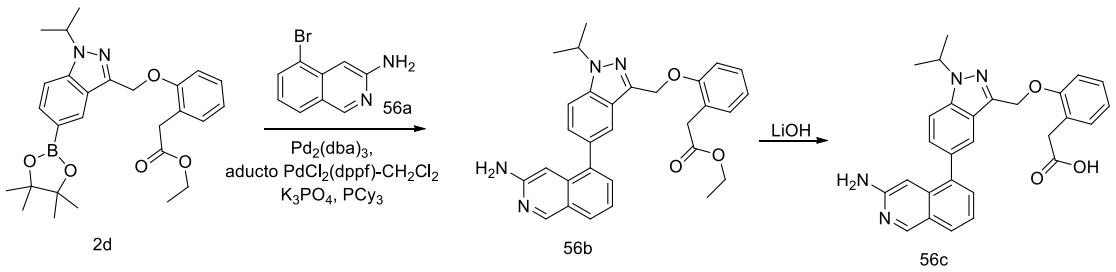
El compuesto **55b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (**55a**) (79 mg, 0,470 mmol; CAS N.° 166176-45-0), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (25,7 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método U,

2-(2-((5-(3-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55b**) (120 mg, 79 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 4,6, 1,3 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,08 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,73 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+): 485,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**55c**)

El compuesto **55c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(3-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55b**) (120 mg, 0,248 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (62,4 mg, 1,486 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-aminoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**55c**) (30 mg, 26,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,19 – 5,03 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 6H).; MS (ES+): 457,20 (M+1); (ES-): 455,10 (M-1).

Esquema 56



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**56c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**56b**)

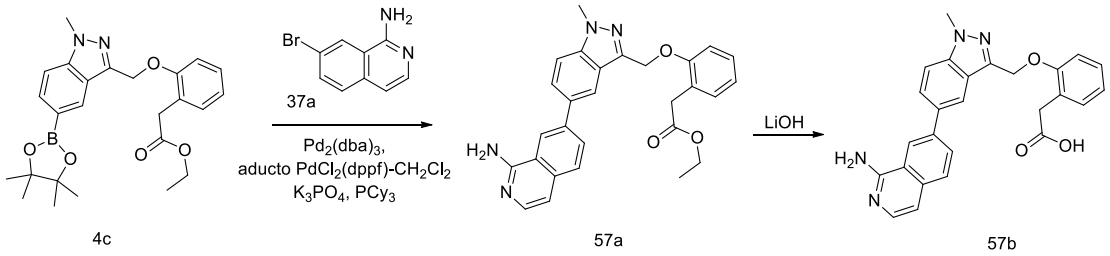
El compuesto **56b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-bromoisoquinolin-3-amina (**56a**)

(105 mg, 0,47 mmol; CAS N.° 1192815-01-2), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (25,7 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método U, 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**56b**) (120 mg, 77 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 7,88 - 7,74 (m, 3H), 7,48 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 6,96 - 6,84 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,08 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 4H), 1,55 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,70 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 495,25 (M+1); (ES-): 493,25 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**56c**)

El compuesto **56c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**56b**) (120 mg, 0,243 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (61,1 mg, 1,456 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**56c**) (55 mg, 48,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,89 (td, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,15 – 5,02 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,10 (M-1).

Esquema 57



4c 57a 57b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**57b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**57a**)

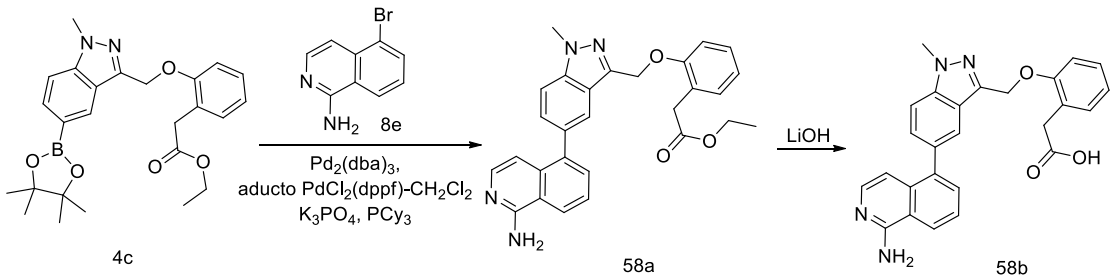
El compuesto **57a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**4c**) (131 mg, 0,586 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**) (131 mg, 0,586 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,977 mL, 1,954 mmol), PCy_3 (27,4 mg, 0,098 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (44,7 mg, 0,049 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (39,9 mg, 0,049 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**57a**) (160 mg, 70,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 - 8,51 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 2H), 7,29 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,61 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 0,73 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,25 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**57b**)

El compuesto **57b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**57a**) (160 mg, 0,343 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (86 mg, 2,058 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**57b**) (65 mg, 0,148 mmol, 43,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 – 7,98 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,52 (s, 2H); MS (ES+): 439,15 (M+1); (ES-): 437,10 (M-1).

Esquema 58



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**58b**)

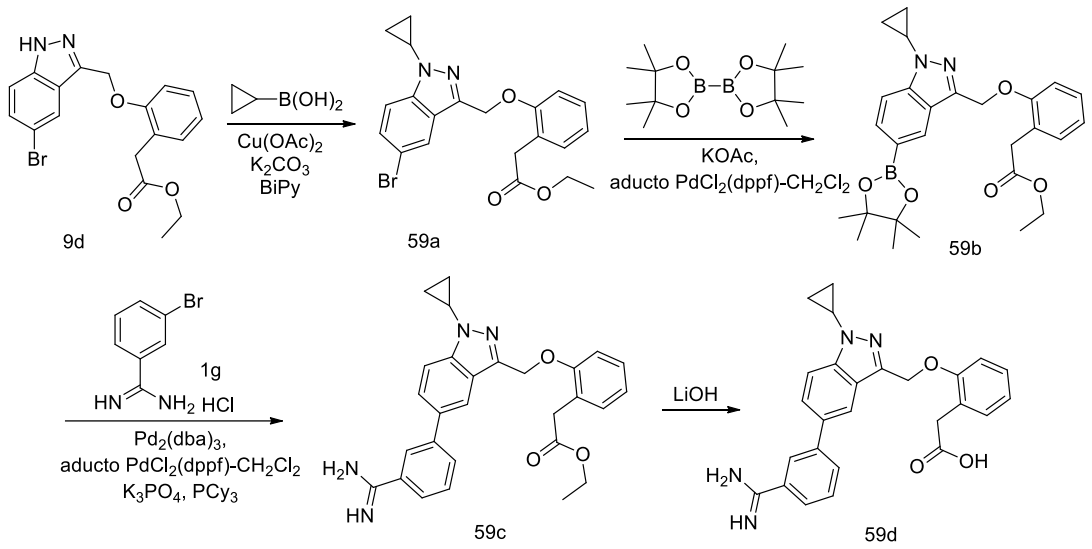
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**58a**)

El compuesto **58a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**4c**) (220 mg, 0,489 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-bromoisoquinolin-1-amina (**8e**) (131 mg, 0,586 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,977 mL, 1,954 mmol), PCy_3 (27,4 mg, 0,098 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (44,7 mg, 0,049 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (39,9 mg, 0,049 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**58a**) (160 mg, 70,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 13,2, 5,0 Hz, 3H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,58 - 3,54 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 0,73 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**58b**)

El compuesto **58b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**58a**) (160 mg, 0,343 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (86 mg, 2,058 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**58b**) (85 mg, 56,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,18 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,90 – 7,78 (m, 3H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,47 (s, 2H); MS (ES+): 439,20 (M+1); (ES-): 437,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{22}N_4O_3.HCl,2H_2O$: C, 61,12; H, 5,33; Cl, 6,94; N, 10,96; Encontrado: C, 60,78; H, 5,23; Cl, 6,62; N, 10,75.

Esquema 59



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**59d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**)

El compuesto **59a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 28, a partir de 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**9d**) (800 mg, 2,055 mmol) en DCE (20 mL) mediante el uso de ácido ciclopropilborónico (353 mg, 4,11 mmol), 2,2'-bipiridina (321 mg, 2,055 mmol), $Cu(OAc)_2$ (373 mg, 2,055 mmol) y K_2CO_3 (568 mg, 4,11 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (450 mg, 51,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,15 (m, 3H), 6,92 (td, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (tt, J = 7,2, 4,0 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,21 - 1,04 (m, 4H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((1-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59b**)

El compuesto **59b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (450 mg, 1,048 mmol) en dioxano anhidro (20 mL), mediante el uso de BISPIN (532 mg, 2,096 mmol), KOAc (257 mg, 2,62 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (51,4 mg, 0,063 mmol) y calentando durante 3h a 100 °C. De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método C, 2-(2-((1-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo) (**59b**) (170 mg, 34,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,2, 6,6, 1,9 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,86 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (dq, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,30 (s, 12H), 1,16 - 1,08 (m, 4H), 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 477,20 (M+1); (ES-): 475,05 (M-1).

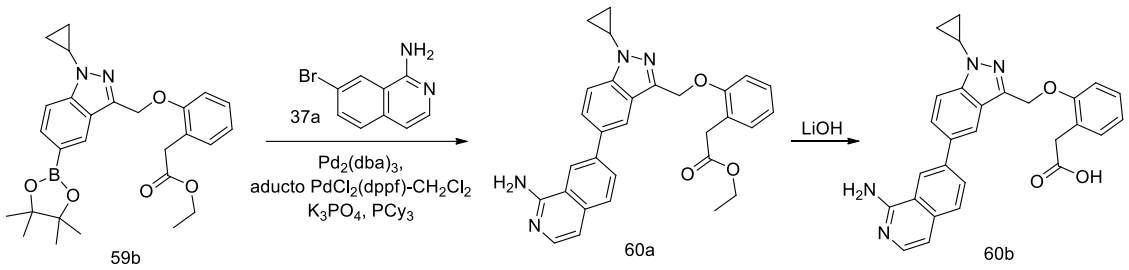
Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59c**)

El compuesto **59c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59b**) (170 mg, 0,357 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (168 mg, 0,714 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,714 mL, 1,427 mmol), PCy_3 (20,01 mg, 0,071 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (32,7 mg, 0,036 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (29,1 mg, 0,036 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59c**) (100 mg, 59,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 469,20 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**59d**)

El compuesto **59d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59c**) (100 mg, 0,213 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (53,7 mg, 1,281 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**59d**) (32 mg, 34,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,41 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,20 (s, 1H), 8,16 – 8,04 (m, 2H), 7,96 – 7,80 (m, 2H), 7,80 – 7,65 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 1H), 6,99 – 6,85 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,89 – 3,75 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,20 – 1,11 (m, 4H); MS (ES+): 441,20 (M+1); (ES-): 439,20 (M-1).

Esquema 60



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**60b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**60a**)

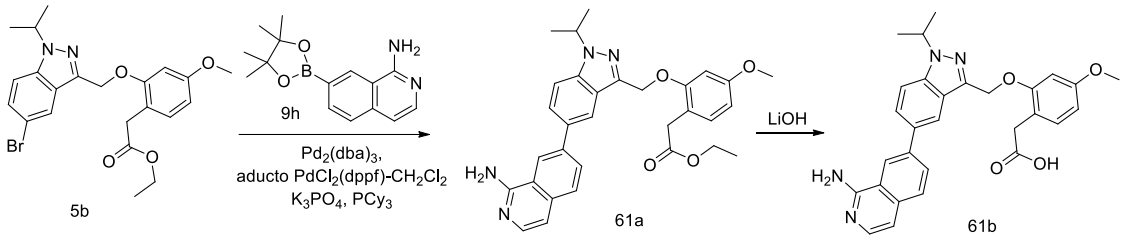
El compuesto **60a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59b**) (112 mg, 0,504 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**) (112 mg, 0,504 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,84 mL, 1,679 mmol), PCy_3 (23,55 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,4 mg, 0,042 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (34,3 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**60a**) (150 mg, 72,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 3H), 7,34 - 7,22 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 6,1, 5,3, 2,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 3,62 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,18 - 1,13 (m, 4H), 0,72 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 493,20 (M+1); (ES-): 491,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**60b**)

El compuesto **60b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**60a**) (150 mg, 0,305 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (77 mg, 1,827 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**60b**) (85 mg, 0,183 mmol, 60,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 – 7,97 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69

(d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,00 – 3,71 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,22 – 1,11 (m, 4H); MS (ES+): 465,20 (M+1); (ES-): 463,10 (M-1).

Esquema 61



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**61b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**61a**)

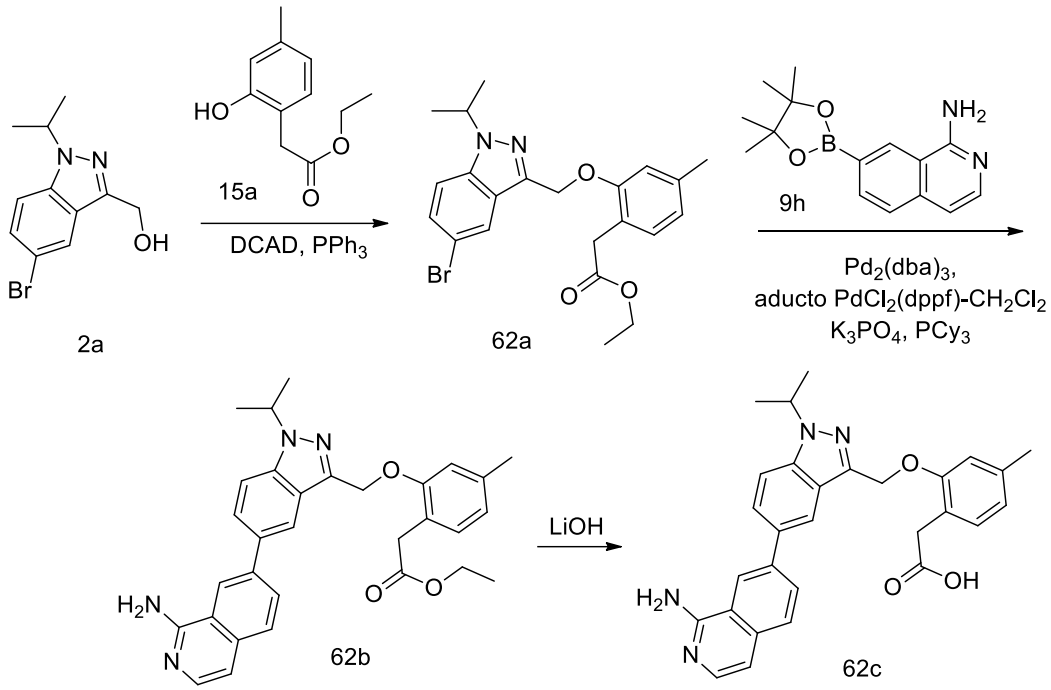
El compuesto **61a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**5b**) (180 mg, 0,390 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (158 mg, 0,585 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,780 mL, 1,561 mmol), PCy_3 (21,88 mg, 0,078 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (35,7 mg, 0,039 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (31,9 mg, 0,039 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**61a**) (150 mg, 73,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 - 7,90 (m, 2H), 7,90 - 7,72 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 3H), 6,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,13 - 4,97 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,72 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 525,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**61b**)

El compuesto **61b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**61a**) (150 mg, 0,286 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (72,0 mg, 1,716 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-

1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**61b**) (50 mg, 35,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 – 7,96 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,15 – 5,00 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 497,20 (M+1); (ES-): 495,20 (M-1).

Esquema 62



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**62c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**62a**)

El compuesto **62a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metanol (**2a**) (330 mg, 1,226 mmol) en DCM (10 mL), mediante el uso de 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**15a**) (250 mg, 1,287 mmol) PPh_3 (386 mg, 1,471 mmol) y una solución de DCAD (540 mg, 1,471 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 2-(2-((5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**62a**) (400 mg, 73,3 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 445,10 & 447,10 (M+1); (ES-): 443,10

& 445,00 (M-1).

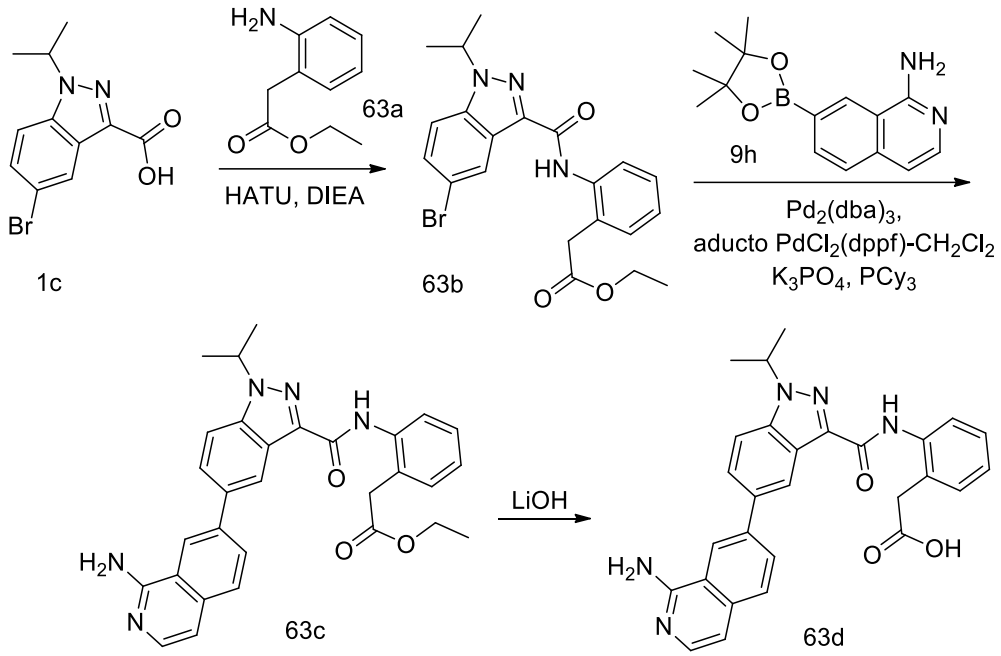
Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**62b**)

El compuesto **62b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**62a**) (200 mg, 0,449 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (182 mg, 0,674 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,898 mL, 1,796 mmol), PCy_3 (25,2 mg, 0,090 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (41,1 mg, 0,045 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (36,7 mg, 0,045 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**62b**) (150 mg, 65,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 - 7,89 (m, 2H), 7,88 - 7,72 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 3H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,12 - 4,98 (m, 1H), 3,63 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,73 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+): 509,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**62c**)

El compuesto **62c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**62b**) (150 mg, 0,295 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (74,3 mg, 1,770 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**62c**) (55 mg, 38,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,47 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 – 7,95 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,15 – 4,99 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 481,20 (M+1); (ES-): 479,20 (M-1).

Esquema 63



Preparación de ácido 2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)fenil)acético (**63d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-(5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**63b**)

El compuesto **63b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 1, a partir de ácido 5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (**1c**) (400 mg, 1,413 mmol) en DMF (8 mL) mediante el uso de 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**63a**) (266 mg, 1,483 mmol; CAS N.° 64460-85-1) DIEA (0,984 mL, 5,65 mmol) HATU (806 mg, 2,119 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método X, 2-(2-(5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**63b**) (450 mg, 71,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (td, J = 6,9, 6,2, 1,7 Hz, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 5,15 (h, J = 6,5 Hz, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 444,10 & 446,10 (M+1); MS (ES-): 442,00 & 444,00 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**63c**)

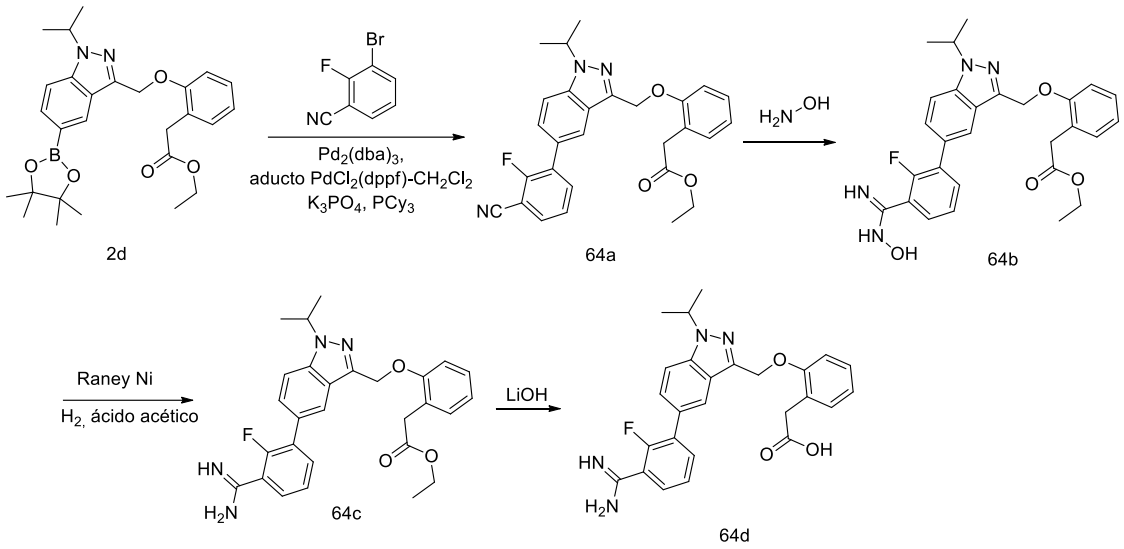
El compuesto **63c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-(5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**63b**) (150 mg, 0,338 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina

(**9h**) (137 mg, 0,506 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,675 mL, 1,350 mmol), PCy_3 (18,93 mg, 0,068 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30,9 mg, 0,034 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (27,6 mg, 0,034 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**63c**) (130 mg, 76 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 7,86 - 7,72 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,95 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,32 - 5,08 (m, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,13 - 1,08 (m, 3H); MS (ES+): 508,20 (M+1); (ES-): 506,20 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)fenil)acético (**63d**)

El compuesto **63d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**63c**) (130 mg, 0,256 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (64,5 mg, 1,537 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamido)fenil)acético (**63d**) (40 mg, 32,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,26 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,99 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,15 – 7,96 (m, 3H), 7,93 – 7,81 (m, 1H), 7,71 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,10 (m, 1H), 5,28 – 5,12 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 1,61 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 480,20 (M+1); (ES-): 478,15 (M-1).

Esquema 64



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**64d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-ciano-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64a**)

El compuesto **64a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (600 mg, 1,254 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromo-2-fluorobenzonitrilo (326 mg, 1,630 mmol; CAS#: 840481-82-5), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 2,508 mL, 5,02 mmol), PCy_3 (70,3 mg, 0,251 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (102 mg, 0,125 mmol), y $Pd_2(dba)_3$ (115 mg, 0,125 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-(3-ciano-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64a**) (390 mg, 65,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 - 7,89 (m, 3H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,06 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,65 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,81 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 472,20 (M+1); 494,10 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(2-fluoro-3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64b**)

El compuesto **64b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(3-ciano-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64a**) (390 mg, 0,827 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,546 mL, 8,27 mmol) para obtener, después del

preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(2-fluoro-3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64b**) (380 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 505,20 (M+1); 527,20 (M+Na).

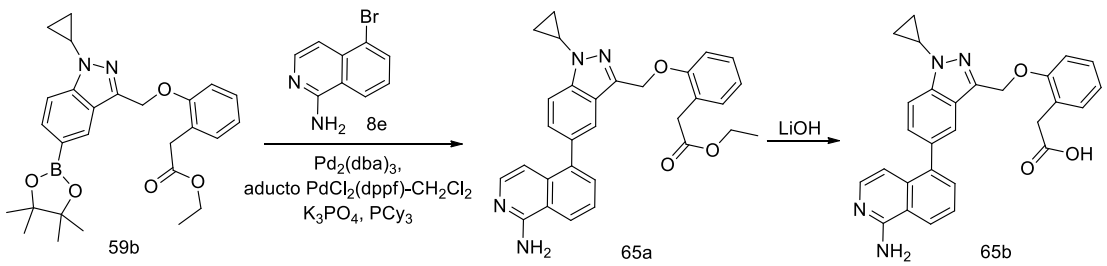
Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64c**)

El compuesto **64c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24, a partir de 2-(2-((5-(2-fluoro-3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64b**) (380 mg, 0,753 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de AcOH (0,043 mL, 0,753 mmol) y níquel Raney (0,753 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64c**) (300 mg, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 489,25 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**64d**)

El compuesto **64d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64c**) (300 mg, 0,614 mmol) en ACN/THF (6 mL, relación 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (155 mg, 3,68 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**64d**) (100 mg, 35,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,48 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,01 (s, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 2H), 7,72 – 7,57 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,15 (m, 3H), 6,96 – 6,86 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,14 – 4,96 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,90 (m); MS (ES+): 461,20 (M+1); (ES-): 459,10 (M-1).

Esquema 65



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-

3-il)metoxi)fenil)acético (**65b**)

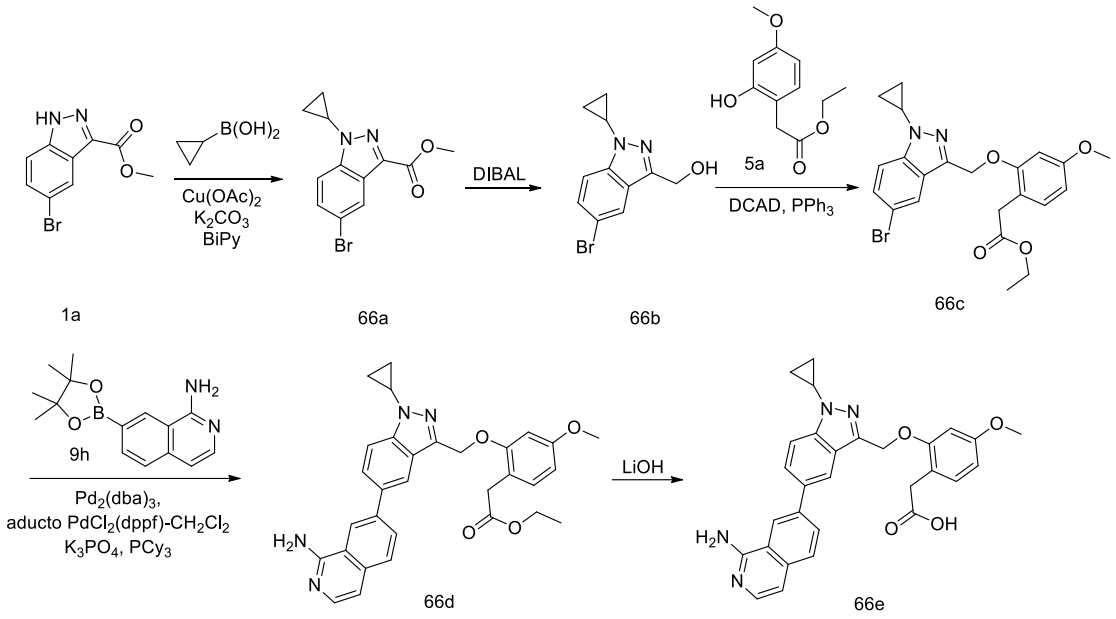
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**65a**)

El compuesto **65a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59b**) (200 mg, 0,420 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-bromoisoquinolin-1-amina (**8e**) (112 mg, 0,504 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,84 mL, 1,679 mmol), PCy_3 (23,55 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,4 mg, 0,042 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (34,3 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**65a**) (150 mg, 72,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 6,1, 1,7 Hz, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 3H), 6,80 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 3,54 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,21 - 1,12 (m, 4H), 0,71 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 493,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**65b**)

El compuesto **65b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**65a**) (150 mg, 0,305 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (77 mg, 1,827 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**65b**) (65 mg, 46,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,20 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,91 – 7,79 (m, 3H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,89 – 3,78 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 1,25 – 1,09 (m, 4H); MS (ES+): 465,20 (M+1); (ES-): 463,10 (M-1).

Esquema 66



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**66e**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**66a**)

El compuesto **66a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 28, a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (1 g, 3,92 mmol) en DCE (20 mL) mediante el uso de ácido ciclopropilborónico (0,674 g, 7,84 mmol), 2,2'-bipiridina (0,612 g, 3,92 mmol), $Cu(OAc)_2$ (0,712 g, 3,92 mmol) y K_2CO_3 (1,084 g, 7,84 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**66a**) (420 mg, 136,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 295,00 & 297,00 (M+1); 317,00 & 319,00 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metanol (**66b**)

El compuesto **66b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2, a partir de 5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**66a**) (500 mg, 1,694 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 4,24 mL, 4,24 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método J, (5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metanol (**66b**) (320 mg, 70,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 5,33 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 1,12 - 1,03 (m, 4H); MS (ES+): 267,00 & 269,00 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-

metoxifenil)acetato de etilo (**66c**)

El compuesto **66c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metanol (**66b**) (320 mg, 1,198 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**5a**) (277 mg, 1,318 mmol), PPh_3 (377 mg, 1,438 mmol) una solución de DCAD (528 mg, 1,438 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**66c**) (280 mg, 50,9 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (dd, *J* = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 1,17 - 1,07 (m, 4H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 459,10 & 461,10 (M+1);

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**66d**)

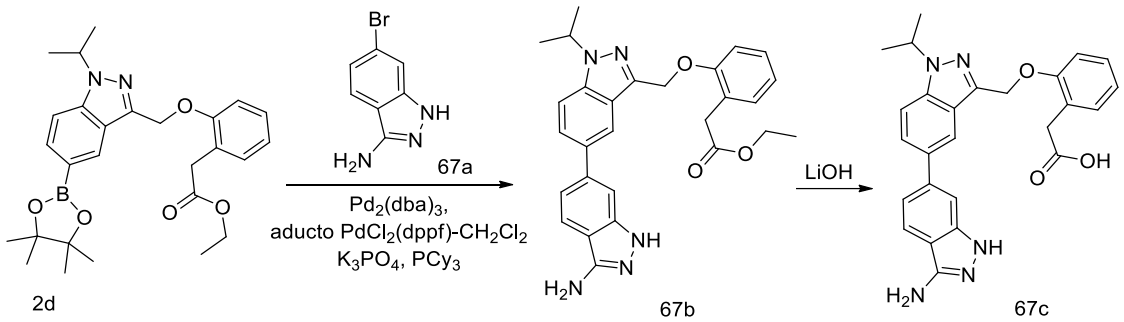
El compuesto **66d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**66c**) (140 mg, 0,305 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (124 mg, 0,457 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,610 mL, 1,219 mmol), PCy_3 (17,09 mg, 0,061 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27,9 mg, 0,03 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (24,9 mg, 0,03 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**66d**) (120 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,88 - 7,72 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 - 6,79 (m, 4H), 6,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 0,73 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+): 523,30 (M+1); (ES-): 521,20 (M-1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**66e**)

El compuesto **66e** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**66d**) (120 mg, 0,230 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución

de $LiOH.H_2O$ (57,8 mg, 1,378 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**66e**) (50 mg, 0,101 mmol, 44,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,97 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 – 7,98 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 1,25 – 1,12 (m, 4H); MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,20 (M-1).

Esquema 67



Preparación de ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,6'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**67c**)

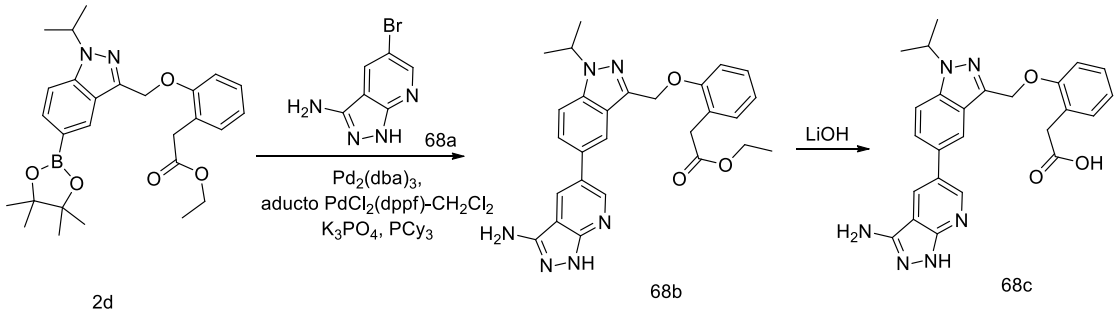
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,6'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67b**)

El compuesto **67b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 6-bromo-1H-indazol-3-amina (**67a**) (100 mg, 0,470 mmol; CAS N.° 404827-77-6), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (25,6 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método J, 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,6'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67b**) (100 mg, 66,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,41 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,28 (qd, J = 8,6, 4,3 Hz, 3H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,03 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,63 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,74 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 484,25 (M+1); (ES-): 482,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,6'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**67c**)

El compuesto **67c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,6'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67b**) (100 mg, 0,207 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (52,1 mg, 1,241 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((3'-amino-1-isopropil-1H,1'H-[5,6'-biindazol]-3-il)metoxi)fenil)acético (**67c**) (30 mg, 31,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,96 – 6,84 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,12 – 4,96 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 456,20 (M+1); (ES-): 454,10 (M-1).

Esquema 68



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**68c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**68b**)

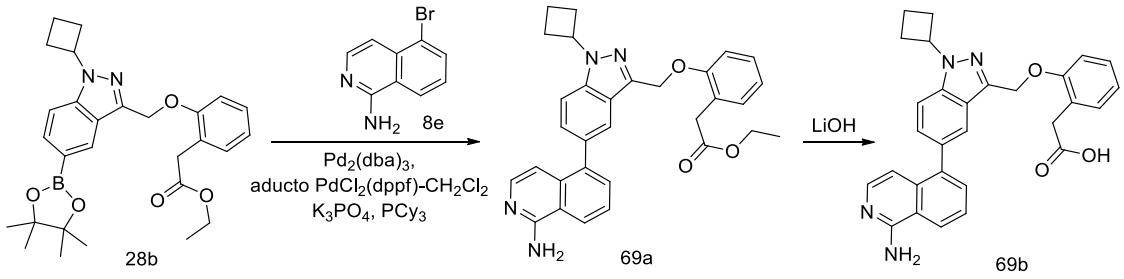
El compuesto **68b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, relación 1:1) mediante el uso de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (**68a**) (100 mg, 0,470 mmol; CAS N.° 405224-24-0), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (25,6 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método J, 2-(2-((5-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**68b**) (100 mg, 65,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,96

(m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (tt, *J* = 8,9, 4,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,05 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,62 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,73 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 485,20 (M+1); (ES-): 483,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**68c**)

El compuesto **68c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**68b**) (100 mg, 0,206 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (52,0 mg, 1,238 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**68c**) (20 mg, 0,044 mmol, 21,23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,96 – 6,84 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,11 – 4,96 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 457,20 (M+1); (ES-): 455,15 (M-1).

Esquema 69



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**69b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69a**)

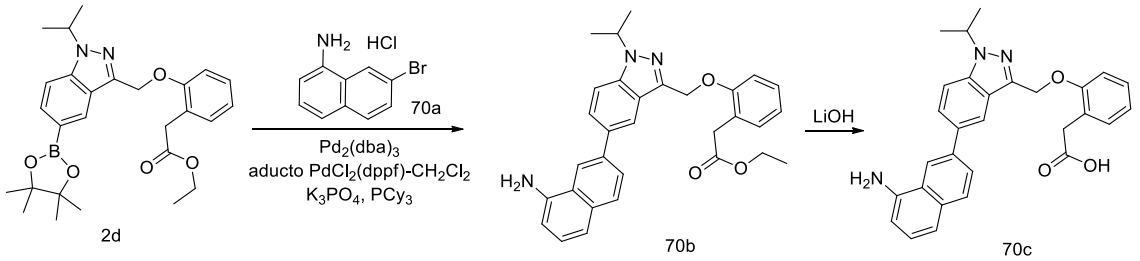
El compuesto **69a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-ciclobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**28b**) (210 mg, 0,428 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-bromoisoquinolin-1-amina (**8e**) (105 mg, 0,471 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,856 mL, 1,713 mmol), PCy_3 (24,02 mg, 0,086 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (39,2 mg, 0,043 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (35 mg,

0,043 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69a**) (150 mg, 69,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 3H), 7,60 - 7,46 (m, 3H), 7,26 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,35 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,53 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,77 - 2,60 (m, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 0,70 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 507,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**69b**)

El compuesto **69b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69a**) (120 mg, 0,237 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (59,6 mg, 1,421 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**69b**) (95 mg, 0,199 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,22 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,91 – 7,79 (m, 3H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,44 – 5,25 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,79 – 2,58 (m, 2H), 2,58 – 2,51 (m, 2H), 2,00 – 1,82 (m, 2H).; MS (ES+): 479,20 (M+1); (ES-): 477,15 (M-1); Análisis calculado para $C_{29}H_{26}N_4O_3$.HCl,1,75H_2O: C, 63,73; H, 5,63; Cl, 6,49; N, 10,25; Encontrado: C, 63,65; H, 5,45; Cl, 6,82; N, 10,15.

Esquema 70



Preparación de ácido 2-(2-((5-(8-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**70c**)

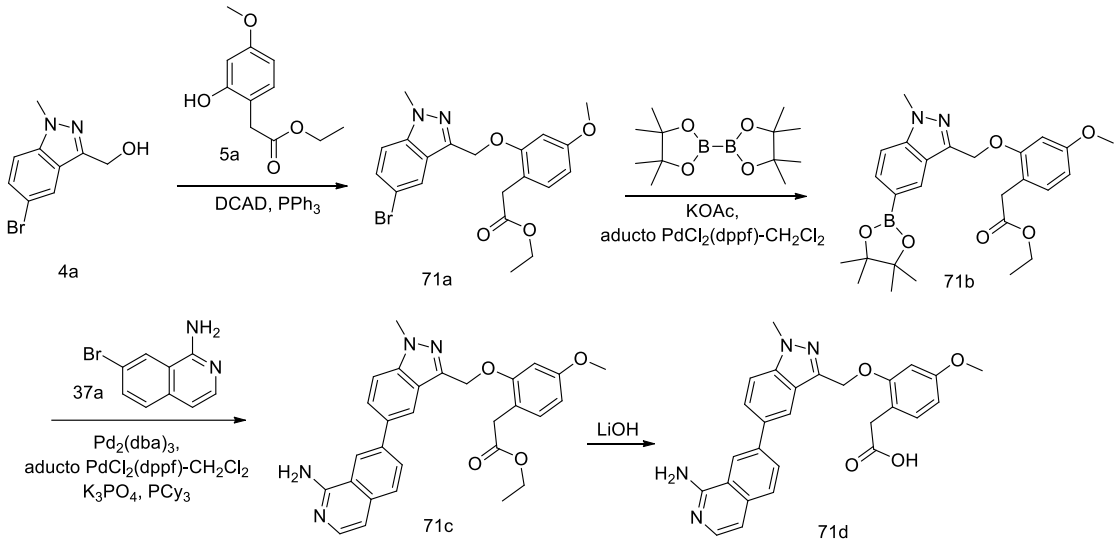
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(8-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**70b**)

El compuesto **70b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 7-bromonaftalen-1-amina (**70a**) (97 mg, 0,376 mmol; CAS N.° 137466-04-7), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (25,6 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(8-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**70b**) (120 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,19 (dt, J = 7,5, 4,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 6,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,06 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,65 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,72 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 494,20 (M+1); (ES-): 492,15 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(8-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**70c**)

El compuesto **70c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(8-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**70b**) (120 mg, 0,243 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (61,2 mg, 1,459 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(8-aminonaftalen-2-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**70c**) (65 mg, 57,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 – 7,95 (m, 3H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,87 – 7,78 (m, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,92 (td, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,16 – 4,99 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 466,20 (M+1); (ES-): 464,15 (M-1).

Esquema 71



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**71d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**71a**)

El compuesto **71a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)metanol (**4a**) (2,0 g, 8,30 mmol) en DCM (30 mL), mediante el uso de 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**5a**) (1,918 g, 9,13 mmol), PPh_3 (2,61 g, 9,96 mmol) y una solución de DCAD (3,66 g, 9,96 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método H, 2-(2-((5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**71a**) (2,4 g, 66,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 433,10 & 435,10 (M+1); (ES-): 431,00 & 433,00 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(4-metoxi-2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**71b**)

El compuesto **71b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**71a**) (2 g, 4,62 mmol) en dioxano anhidro (40 mL) mediante el uso de BISPIN (2,344 g, 9,23 mmol), KOAc (1,133 g, 11,54 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,226 g, 0,277 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AF, 2-(4-metoxi-2-((1-metil-

5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**71b**) (1,7 g, 77 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,85 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 1,30 (s, 12H), 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 481,30 (M+1).

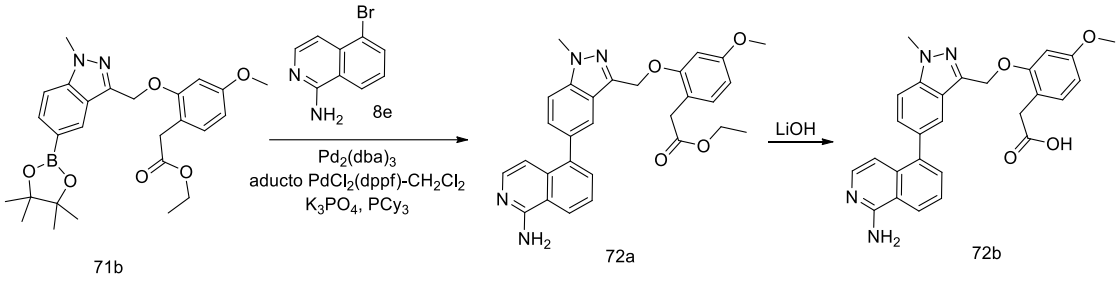
Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**71c**)

El compuesto **71c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(4-metoxi-2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**71b**) (200 mg, 0,416 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**) (93 mg, 0,416 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,833 mL, 1,665 mmol), PCy_3 (23,35 mg, 0,083 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,1 mg, 0,042 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,034 g, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**71c**) (150 mg, 0,302 mmol, 72,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 497,20 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**71d**)

El compuesto **71d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**71c**) (150 mg, 0,302 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (76 mg, 1,812 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**71d**) (80 mg, 56,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,44 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,99 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 – 7,98 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (s, 2H).; MS (ES+): 469,20 (M+1); (ES-): 467,10 (M-1).

Esquema 72



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**72b**)

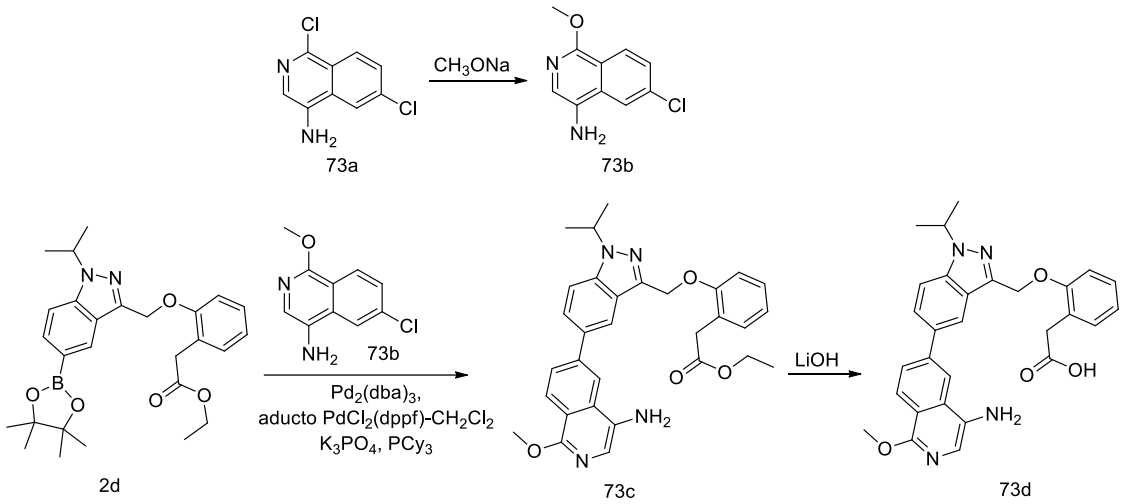
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**72a**)

El compuesto **72a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(4-metoxi-2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**71b**) (200 mg, 0,416 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-bromoisoquinolin-1-amina (93 mg, 0,416 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,833 mL, 1,665 mmol), PCy_3 (23,35 mg, 0,083 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,1 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,034 g, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**72a**) (150 mg, 72,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 497,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**72b**)

El compuesto **72b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**72a**) (150 mg, 0,302 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (76 mg, 1,812 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**72b**) (75 mg, 53,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,51 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,30 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 – 7,92 (m, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 3H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,38 (s, 2H); MS (ES+): 469,10 (M+1); (ES-): 467,10 (M-1).

Esquema 73



Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-amino-1-metoxiisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**73d**)

Etapa 1: Preparación de 6-cloro-1-metoxiisoquinolin-4-amina (**73b**)

El compuesto **73b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 23 a partir de 1,6-dicloroisoquinolin-4-amina (**73a**) (300 mg, 1,408 mmol) en MeOH (10 mL) mediante el uso de metóxido de sodio (4,83 mL, 21,12 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AG, 6-cloro-1-metoxiisoquinolin-4-amina (**73b**) (65 mg, 22,13 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); MS (ES+): 209,00 & 211,00 (M+1).

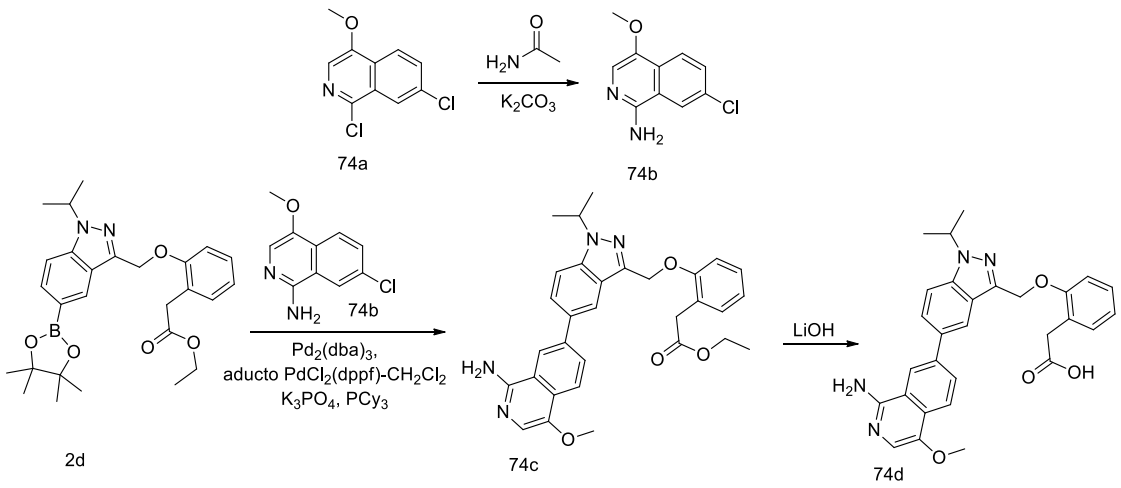
Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(4-amino-1-metoxiisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**73c**)

El compuesto **73c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (140 mg, 0,293 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 6-cloro-1-metoxiisoquinolin-4-amina (**73b**) (61,1 mg, 0,293 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,585 mL, 1,171 mmol), PCy_3 (16,41 mg, 0,059 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26,8 mg, 0,029 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,0239 g, 0,029 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(4-amino-1-metoxiisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**73c**) (120 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 525,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-amino-1-metoxiisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**73d**)

El compuesto **73d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(4-amino-1-metoxiisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**73c**) (120 mg, 0,229 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (57,6 mg, 1,372 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(4-amino-1-metoxiisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**73d**) (25 mg, 22,01 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 – 8,27 (m, 3H), 8,18 – 8,11 (m, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 3H), 7,31 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,18 – 4,98 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 1,55 (d, J = 6,5 Hz, 6H).; MS (ES+): 497,20 (M+1); (ES-): 495,20 (M-1).

Esquema 74



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-amino-4-metoxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**74d**)

Etapa 1: Preparación de 7-cloro-4-metoxiisoquinolin-1-amina (**74b**)

Una mezcla de 1,7-dicloro-4-metoxiisoquinolina (**74a**) (100 mg, 0,438 mmol; CAS N.° 630423-36-8), acetamida (518 mg, 8,77 mmol) y K_2CO_3 (182 mg, 1,315 mmol) se calentó en un microondas a 150 °C durante 60 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de el Método AH, para obtener 7-cloro-4-metoxiisoquinolin-1-amina (**74b**) (30 mg, 32,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 209,00 & 211,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-amino-4-metoxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74c**)

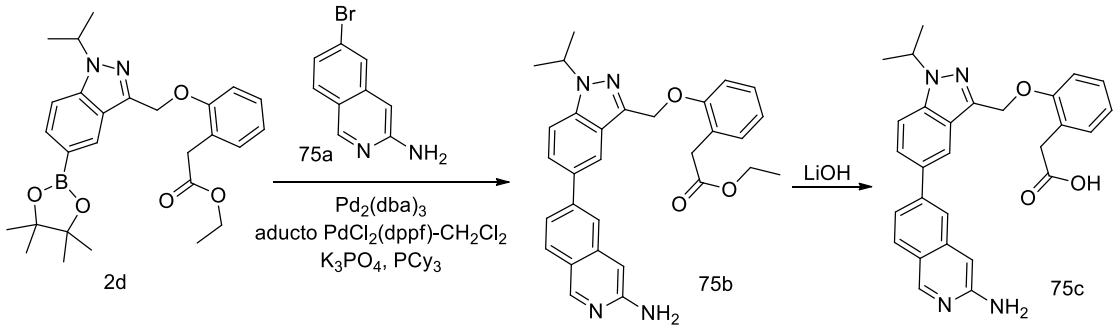
El compuesto **74c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 5 del esquema 1 a partir de una solución desgasificada de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (140 mg, 0,293 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-cloro-4-metoxiisoquinolin-1-amina (**74b**) (61,1 mg, 0,293 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,585 mL, 1,171 mmol), PCy_3 (16,41 mg, 0,059 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,0239 g, 0,029 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (26,8 mg, 0,029 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(1-amino-4-metoxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74c**) (80 mg, 52,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 525,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-amino-4-metoxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**74d**)

El compuesto **74d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-amino-4-metoxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74c**) (80 mg, 0,152 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (38,4 mg, 0,915 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-amino-4-metoxiisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**74d**) (8 mg, 10,56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,95 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,73 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,46 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,21 – 4,96 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 497,20 (M+1); (ES-): 495,10 (M-1).

Esquema 75



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**75c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-

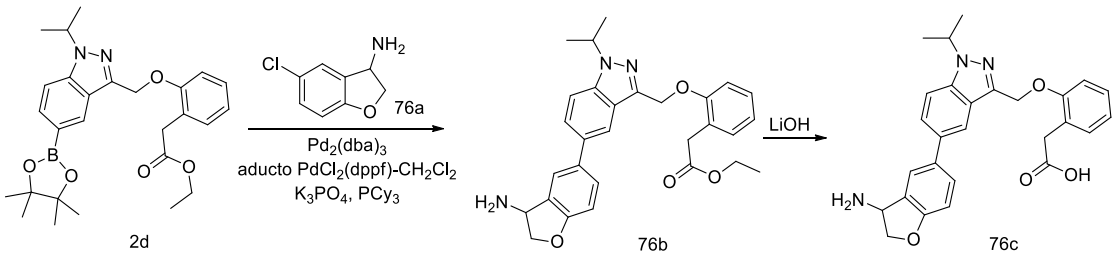
indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75b**)

El compuesto **75b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 6-bromoisoquinolin-3-amina (**75a**) (84 mg, 0,376 mmol; CAS N.° 891785-28-7), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,0256 g, 0,031 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75b**) (120 mg, 77 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 495,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**75c**)

El compuesto **75c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75b**) (120 mg, 0,243 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (61,1 mg, 1,456 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de dos veces el Método G, ácido 2-(2-((5-(3-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**75c**) (8 mg, 7,07 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,81 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 4H), 7,53 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,95 (s, 2H, D_2O intercambiable), 5,48 (s, 2H), 5,13 - 4,95 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,10 (M-1).

Esquema 76



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**76c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76b**)

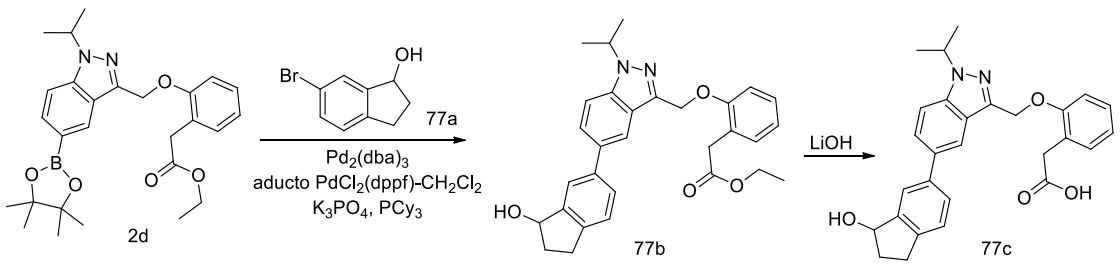
El compuesto **76b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-amina (**76a**) (63,8 mg, 0,376 mmol; CAS N.° 769-21-1), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,0256 g, 0,031 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76b**) (80 mg, 52,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 486,20 (M+1); 508,10 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**76c**)

El compuesto **76c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76b**) (80 mg, 0,165 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (41,5 mg, 0,989 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**76c**) (26 mg, 34,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 3H, D_2O intercambiable), 8,04 – 7,91 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,15 – 5,07 (m, 1H), 5,07 – 4,96 (m, 1H), 4,83 – 4,68 (m, 1H), 4,65 – 4,49 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 458,20 (M+1); (ES-): 456,10 (M-1).

Esquema 77



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**77c**)

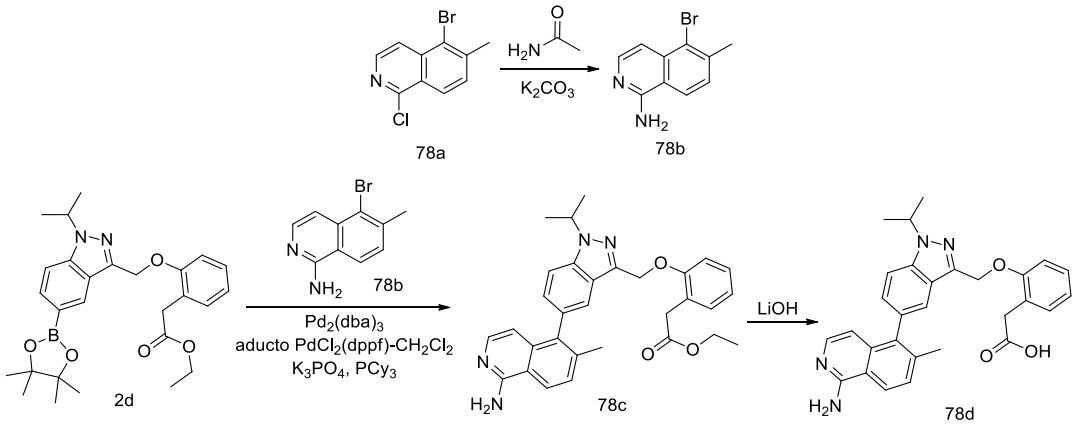
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**77b**)

El compuesto **77b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**77a**) (80 mg, 0,376 mmol; CAS N.° 75476-86-7), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,0256 g, 0,031 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**77b**) (80 mg, 52,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 485,20 (M+1); 507,20 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**77c**)

El compuesto **77c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**77b**) (80 mg, 0,165 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (41,6 mg, 0,991 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de dos veces el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**77c**) (38 mg, 50,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,96 – 6,84 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,15 – 5,07 (m, 1H), 5,07 – 4,95 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,01 – 2,87 (m, 1H), 2,81 – 2,66 (m, 1H), 2,44 – 2,30 (m, 1H), 1,90 – 1,70 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 6H).; MS (ES+): 457,20 (M+1); (ES-): 455,20 (M-1).

Esquema 78



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-amino-6-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**78d**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-6-metilisoquinolin-1-amina (**78b**)

El compuesto **78b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 74 a partir de 5-bromo-1-cloro-6-metilisoquinolina (**78a**) (300 mg, 1,169 mmol; CAS N.° 1245647-25-9), mediante el uso de acetamida (1382 mg, 23,39 mmol), K_2CO_3 (485 mg, 3,51 mmol) y se calentó a 180 °C durante 15 h. De esto, se obtuvo después del preparación 5-bromo-6-metilisoquinolin-1-amina (**78b**) (277 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H, D_2O intercambiable), 2,53 (s, 3H); MS (ES+): 237,00 & 239,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-amino-6-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**78c**)

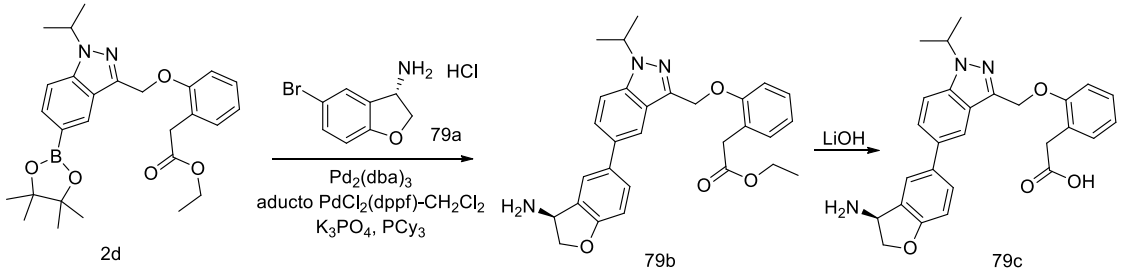
El compuesto **78c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1: a 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) se agregó 5-bromo-6-metilisoquinolin-1-amina (**78b**) (112 mg, 0,470 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,0256 g, 0,031 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(1-amino-6-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**78c**) (100 mg, 0,197 mmol, 62,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 509,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-amino-6-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**78d**)

El compuesto **78d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-amino-6-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**78c**) (100 mg, 0,197 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (49,5 mg, 1,180 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de dos veces el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-amino-6-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**78d**) (30 mg, 31,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,97 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,97 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz,

1H), 7,29 – 7,17 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 – 6,81 (m, 1H), 6,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,16 – 5,00 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,59 – 1,51 (m, 6H).; MS (ES+): 481,20 (M+1); (ES-): 479,20 (M-1).

Esquema 79



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**79c**)

Etapa 1: Preparación de (S)- 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79b**)

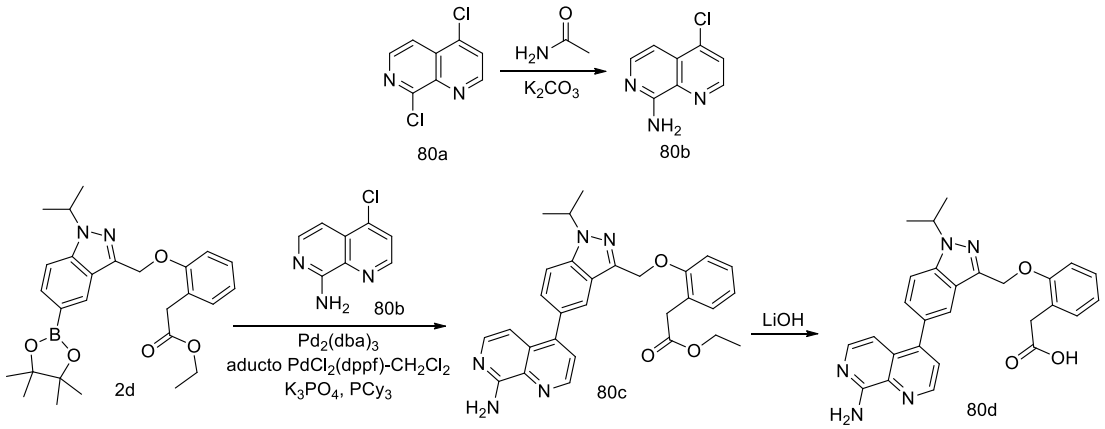
El compuesto **79b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de (S)-5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-amina (**79a**) (118 mg, 0,470 mmol; CAS N.° 1965314-59-3), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,0256 g, 0,031 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, (S)- 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79b**) (100 mg, 65,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 486,10 (M+1); 508,20 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**79c**)

El compuesto **79c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79b**) (100 mg, 0,206 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (51,9 mg, 1,236 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de dos veces el Método G, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**79c**) (55 mg, 58,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12

(s, 1H, D_2O intercambiable), 8,68 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7,95 (s, 2H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,15 – 5,06 (m, 1H), 5,06 – 4,97 (m, 1H), 4,81 – 4,68 (m, 1H), 4,55 (dd, J = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 458,20 (M+1); (ES-): 456,20 (M-1).

Esquema 80



Preparación de ácido 2-(2-((5-(8-amino-1,7-naftiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**80d**)

Etapa 1: Preparación de 4-cloro-1,7-naftiridin-8-amina (**80b**)

El compuesto **80b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 74 a partir de 4,8-dicloro-1,7-naftiridina (**80a**) (400 mg, 2,010 mmol; CAS N.° 1279894-03-9), acetamida (2374 mg, 40,2 mmol), K_2CO_3 (833 mg, 6,03 mmol) y se calentó a 180 °C durante 15 h. De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, 4-cloro-1,7-naftiridin-8-amina (**80b**) (80 mg, 22,16 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 - 8,65 (m, 1H), 7,98 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,02 (dd, J = 5,9, 1,2 Hz, 1H); MS (ES+): 180,00 & 182,10 (M+1); (ES-): 178,90 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(8-amino-1,7-naftiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80c**)

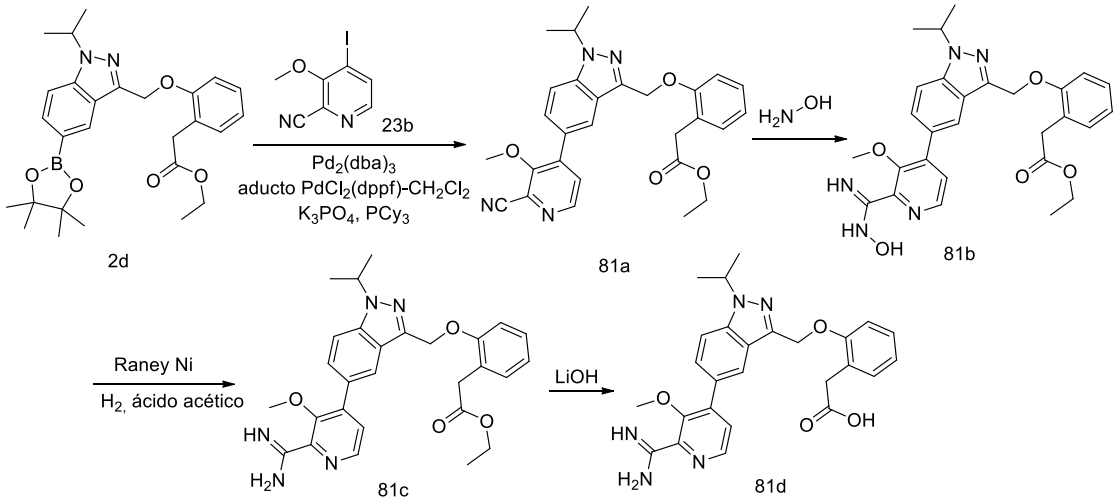
El compuesto **80c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de una solución desgasificada de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (150 mg, 0,314 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 4-cloro-1,7-naftiridin-8-amina (**80b**) (84 mg, 0,470 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,627 mL, 1,254 mmol), PCy_3 (17,59 mg, 0,063 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,0256 g, 0,031 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la

purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(8-amino-1,7-naftiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80c**) (60 mg, 38,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,16 - 5,01 (m, 1H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,54 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,68 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(8-amino-1,7-naftiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**80d**)

El compuesto **80d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(8-amino-1,7-naftiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80c**) (100 mg, 0,202 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (50,8 mg, 1,211 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de dos veces el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(8-amino-1,7-naftiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**80d**) (30 mg, 31,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,56 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,58 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,05 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,03 – 7,89 (m, 3H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,11 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 1,55 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 468,20 (M+1); (ES-): 466,10 (M-1).

Esquema 81



Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**81d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81a**)

El compuesto **81a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (500 mg, 1,045 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 4-yodo-3-metoxipicolinonitrilo (**23b**) (326 mg, 1,254 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 2,090 mL, 4,18 mmol), PCy_3 (58,6 mg, 0,209 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,085 g, 0,105 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (96 mg, 0,105 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81a**) (360 mg, 71,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,07 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 5H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,80 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 485,20 (M+1); (ES-): 483,05 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81b**)

El compuesto **81b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81a**) (360 mg, 0,743 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,491 mL, 7,43 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81b**) (300 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,68 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,99 - 6,83 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,05 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,67 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,79 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 518,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81c**)

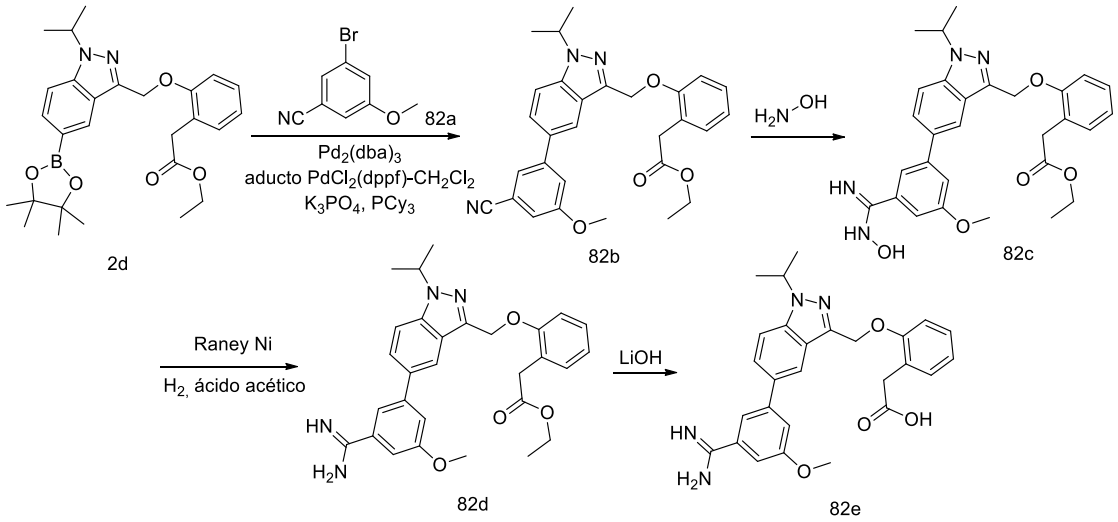
El compuesto **81c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((5-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81b**) (300 mg, 0,580 mmol)

en EtOH (5 mL) mediante el uso de AcOH (0,033 mL, 0,580 mmol) y níquel Raney (0,580 mmol) para obtener, después del preparación, 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81c**) (200 mg, 68,8 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; MS (ES+): 502,20 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**81d**)

El compuesto **81d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81c**) (200 mg, 0,399 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (100 mg, 2,392 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(2-carbamimidoil-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**81d**) (35 mg, 18,54 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,44 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 – 6,85 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,18 – 4,98 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 6H).; MS (ES+): 474,20 (M+1); MS (ES-): 472,10 (M-1).

Esquema 82



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**82e**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-ciano-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82b**)

El compuesto **82b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (500 mg, 1,045 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromo-5-metoxibenzonitrilo (**82a**) (332 mg, 1,568 mmol; CAS N.° 867366-91-4), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 2,090 mL, 4,18 mmol), PCy_3 (58,6 mg, 0,209 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,085 g, 0,105 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (96 mg, 0,105 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(3-ciano-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82b**) (340 mg, 67,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,05 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,67 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,79 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 484,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82c**)

El compuesto **82c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(3-ciano-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82b**) (340 mg, 0,703 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,464 mL, 7,03 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82c**) (300 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 517,20 (M+1); (ES-): 515,10 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82d**)

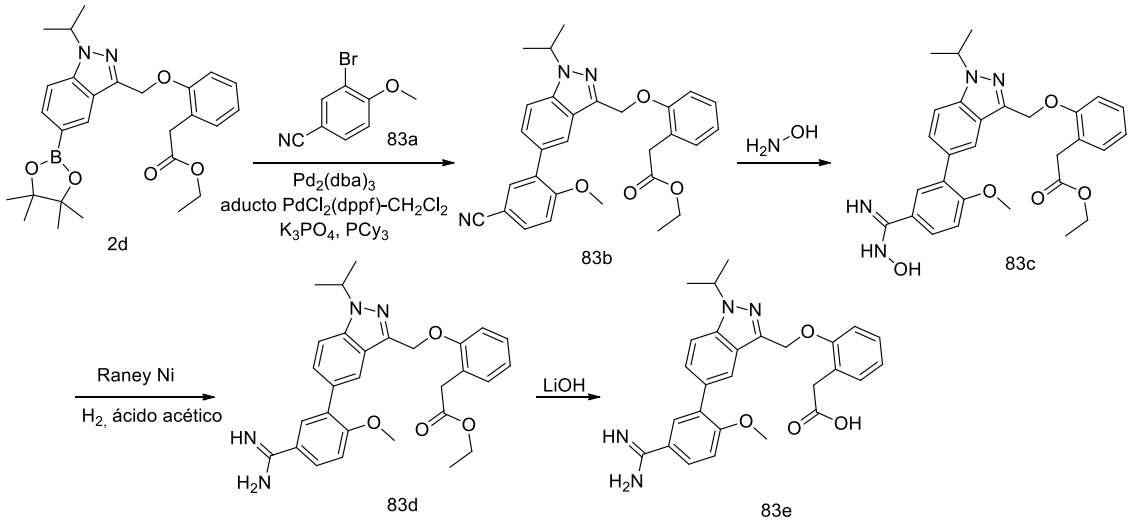
El compuesto **82d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82c**) (250 mg, 0,484 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de AcOH (0,028 mL, 0,484 mmol) y níquel Raney (0,484 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82d**) (200 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 - 6,85 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,06 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,51 (d, J =

6,5 Hz, 6H), 0,77 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 501,25 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**82e**)

El compuesto **82e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82d**) (200 mg, 0,400 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (101 mg, 2,397 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**82e**) (125 mg, 66,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,41 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,19 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,16 – 4,94 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 473,20 (M+1); (ES-): 471,10 (M-1).

Esquema 83



Preparación de ácido 2-(2-((5-(5-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**83e**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**83b**)

El compuesto **83b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (500 mg, 1,045 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromo-4-metoxibenzonitrilo (**83a**) (332 mg, 1,568 mmol; CAS N.° 117572-79-9), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 2,090

mL, 4,18 mmol), PCy_3 (58,6 mg, 0,209 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,085 g, 0,105 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (96 mg, 0,105 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**83b**) (340 mg, 67,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 - 7,69 (m, 4H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,80 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,03 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,67 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,83 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 484,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(5-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**83c**)

El compuesto **83c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**83b**) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,464 mL, 7,03 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(5-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**83c**) (300 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 517,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(5-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**83d**)

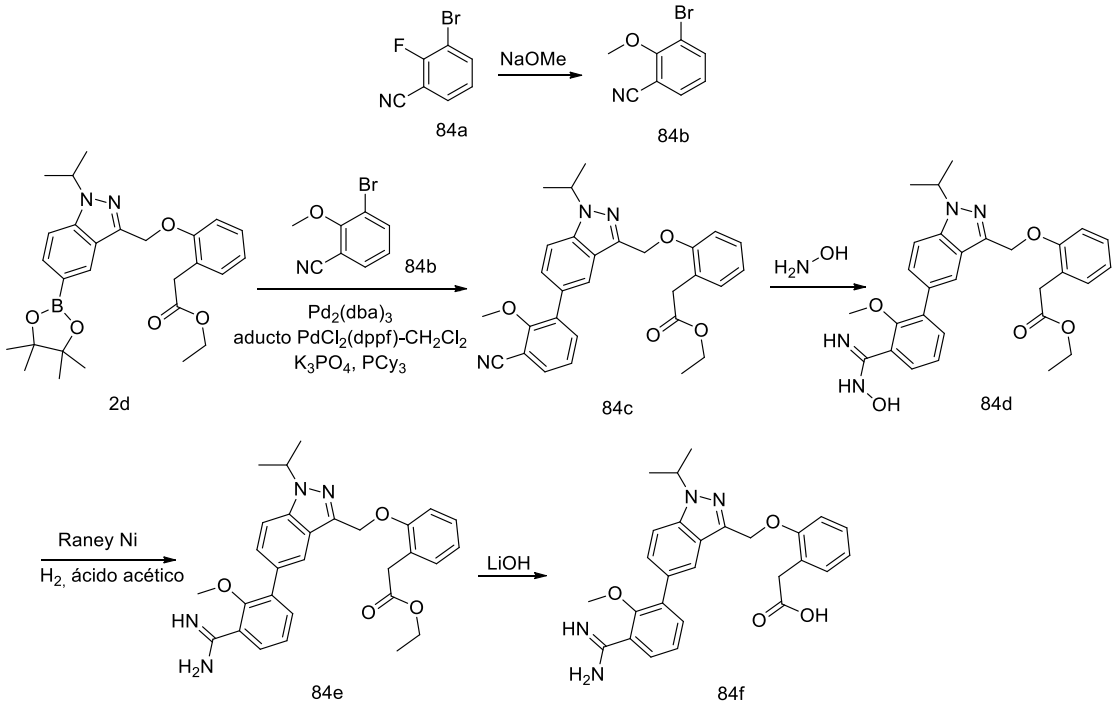
El compuesto **83d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((5-(5-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**83c**) (250 mg, 0,484 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de AcOH (0,028 mL, 0,484 mmol) y níquel Raney (0,484 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(5-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**83d**) (200 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 501,20 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(5-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**83e**)

El compuesto **83e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(5-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**83d**) (200 mg, 0,400 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (101 mg, 2,397 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(5-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-

indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**83e**) (70 mg, 37,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,85 (s, 2H, D_2O intercambiable), 7,95 (s, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,11 – 4,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 473,20 (M+1); (ES-): 471,15 (M-1).

Esquema 84



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**84f**)

Etapa 1: Preparación de 3-bromo-2-metoxibenzonitrilo (**84b**)

El compuesto **84b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 23 a partir de 3-bromo-2-fluorobenzonitrilo (**84a**) (6 g, 30,0 mmol; CAS N.° 840481-82-5) en MeOH (50 mL) mediante el uso de metóxido de sodio (solución en metanol 25 % en peso, 33,4 mL, 150 mmol) y se agitó a 0°C durante 2 h y 2 h a temperatura ambiente. De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AB, 3-bromo-2-metoxibenzonitrilo (**84b**) (3,4 g, 53,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (td, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H); MS (ES+): 211,90 & 213,90 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84c**)

El compuesto **84c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (500 mg, 1,045 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromo-2-metoxibenzonitrilo (**84b**) (332 mg, 1,568 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 2,090 mL, 4,18 mmol), PCy_3 (58,6 mg, 0,209 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,085 g, 0,105 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (96 mg, 0,105 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84c**) (360 mg, 71,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 484,20 (M+1); 506,20 (M+Na); (ES-): 482,15 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84d**)

El compuesto **84d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84c**) (360 mg, 0,744 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,492 mL, 7,44 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84d**) (300 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,03 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,67 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,81 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 517,20 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84e**)

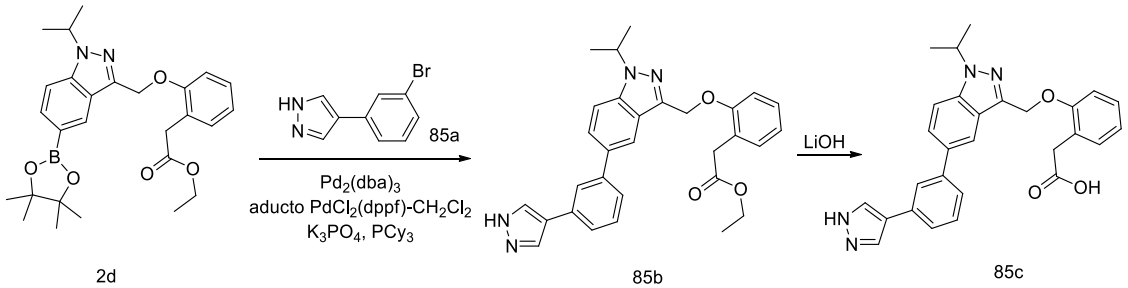
El compuesto **84e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84d**) (300 mg, 0,581 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de AcOH (0,033 mL, 0,581 mmol) y níquel Raney (0,581 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84e**) (250 mg, 86 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,04 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,70 (q, J

= 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,80 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 501,20 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**84f**)

El compuesto **84f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84e**) (250 mg, 0,499 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (126 mg, 3,00 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**84f**) (70 mg, 29,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,36 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,23 – 9,06 (m, 2H, D_2O intercambiable), 8,00 – 7,92 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,05 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 473,20 (M+1); (ES-): 471,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{28}N_4O_4$,1,1HCl.H_2O: C, 61,11; H, 5,91; Cl, 7,35; N, 10,56; Encontrado: C, 61,48; H, 5,95; Cl, 7,55; N, 10,30.

Esquema 85



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**85c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**85b**)

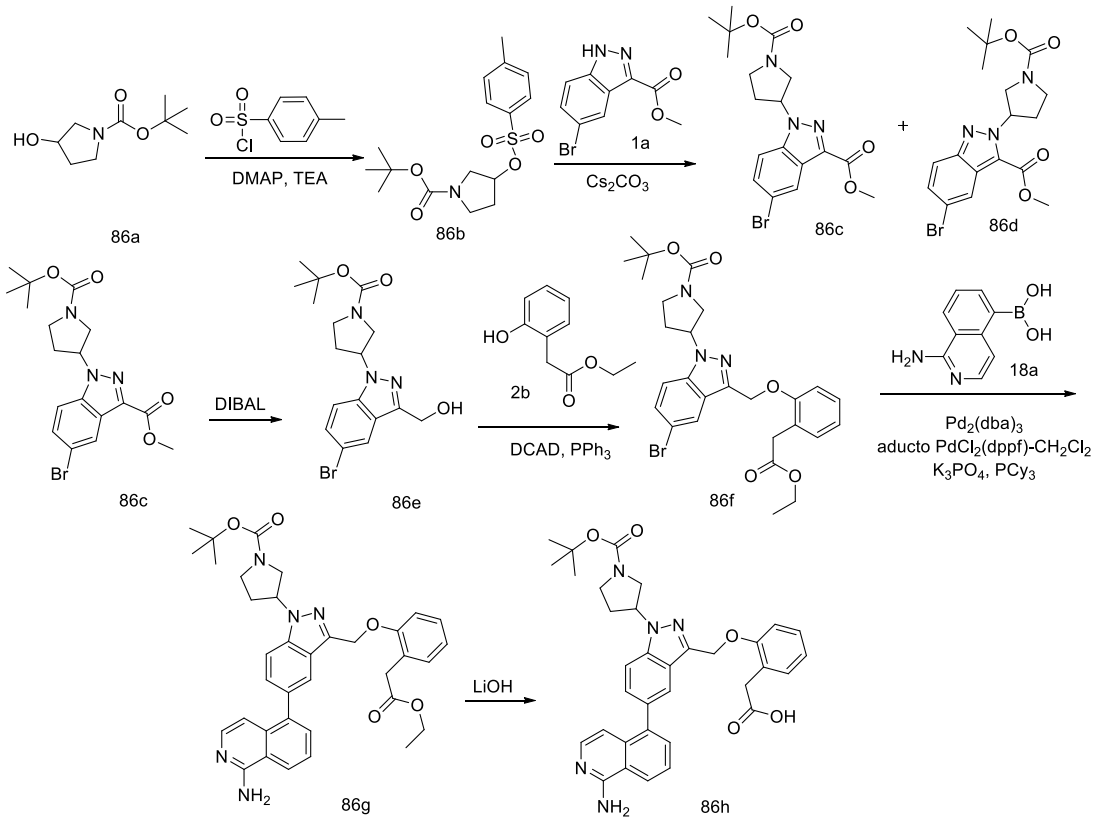
El compuesto **85b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 4-(3-bromofenil)-1H-pirazol (**85a**) (187 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 916792-28-4), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,836 mL,

1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,0341 g, 0,042 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**85b**) (25 mg, 12,09 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,85 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,05 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,65 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,74 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,05 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**85c**)

El compuesto **85c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**85b**) (25 mg, 0,051 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (12,73 mg, 0,303 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**85c**) (12 mg, 50,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,58 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,11 - 4,93 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,20 (M-1).

Esquema 86



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**86h**)

Etapa 1: Preparación de 3-(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86b**)

A una mezcla de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86a**) (10 g, 53,4 mmol; CAS#: 103057-44-9), DMAP (0,326 g, 2,67 mmol) y TEA (11,17 mL, 80 mmol) en DCM anhidro (200 mL) se agregó cloruro de *p*-toluensulfonilo (20,36 g, 107 mmol) a 0 °C y se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgnánica se separó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método AJ para obtener 3-(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86b**) (5,4 g, 29,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,14 - 4,93 (m, 1H), 3,43 - 3,09 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,13 - 1,82 (m, 2H), 1,36 (d, J = 8,4 Hz, 9H); MS (ES+): 364,10 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**86c**) y 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**86d**)

A una solución de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (4,03 g, 15,82 mmol) en DMF (60 mL) se agregó Cs_2CO_3 (10,31 g, 31,6 mmol) seguido de 3-

(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86b**) (5,4 g, 15,82 mmol) y se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgnánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante el Método A para obtener 5-bromo-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**86c**) (2,3 g, 34,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 5,67 - 5,49 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 3,52 - 3,38 (m, 1H), 2,47 - 2,27 (m, 2H), 1,40 (d, J = 8,0 Hz, 9H); MS (ES+): 446,10 & 448,10 (M+Na) y 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**86d**) (0,52 g, 7,75 % de rendimiento) como un sólido blanco;^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,17 - 5,99 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,91 - 3,65 (m, 2H), 3,65 - 3,40 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 1,40 (d, J = 8,0 Hz, 9H); MS (ES+): 446,10 & 448,00 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86e**)

El compuesto **86e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**86c**) (2,3 g, 5,42 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 13,55 mL, 13,55 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86e**) (1 g, 46,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (dd, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,48 - 5,37 (m, 1H), 5,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H, D2O intercambiable), 4,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,62 - 3,37 (m, 3H), 2,41 - 2,19 (m, 2H), 1,40 (d, J = 8,6 Hz, 9H); MS (ES+): 418,00 & 420,10 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86f**)

El compuesto **86f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86e**) (1 g, 2,52 mmol) en DCM (20 mL), mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (0,477 g, 2,65 mmol), PPh_3 (0,794 g, 3,03 mmol) y una solución de DCAD (1,112 g, 3,03 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-

2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86f**) (800 mg, 56,8 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,96 - 6,82 (m, 1H), 5,53 - 5,40 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,50 - 3,36 (m, 1H), 2,44 - 2,22 (m, 2H), 1,41 (d, J = 8,4 Hz, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 458,10 & 460,10 (M-Boc+1).

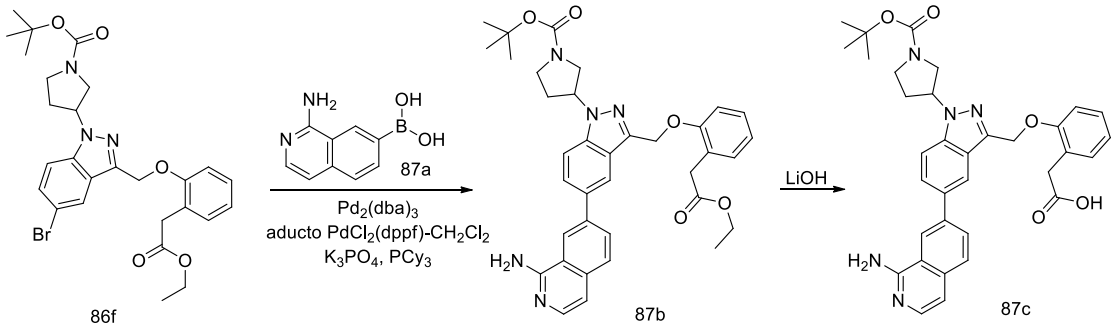
Etapa 5: Preparación de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86g**)

El compuesto **86g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86f**) (400 mg, 0,716 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (202 mg, 1,074 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,433 mL, 2,87 mmol), PCy_3 (40,2 mg, 0,143 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (65,6 mg, 0,072 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (58,5 mg, 0,072 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86g**) (250 mg, 56,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 622,30 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**86h**)

El compuesto **86h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86g**) (250 mg, 0,402 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (101 mg, 2,413 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**86h**) (100 mg, 41,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,79 (m, 4H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 6,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 5,61 – 5,48 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 3H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 1,49 – 1,34 (m, 9H).; MS (ES+): 594,30 (M+1); (ES-): 592,20 (M-1).

Esquema 87



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**87c**)

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**87b**)

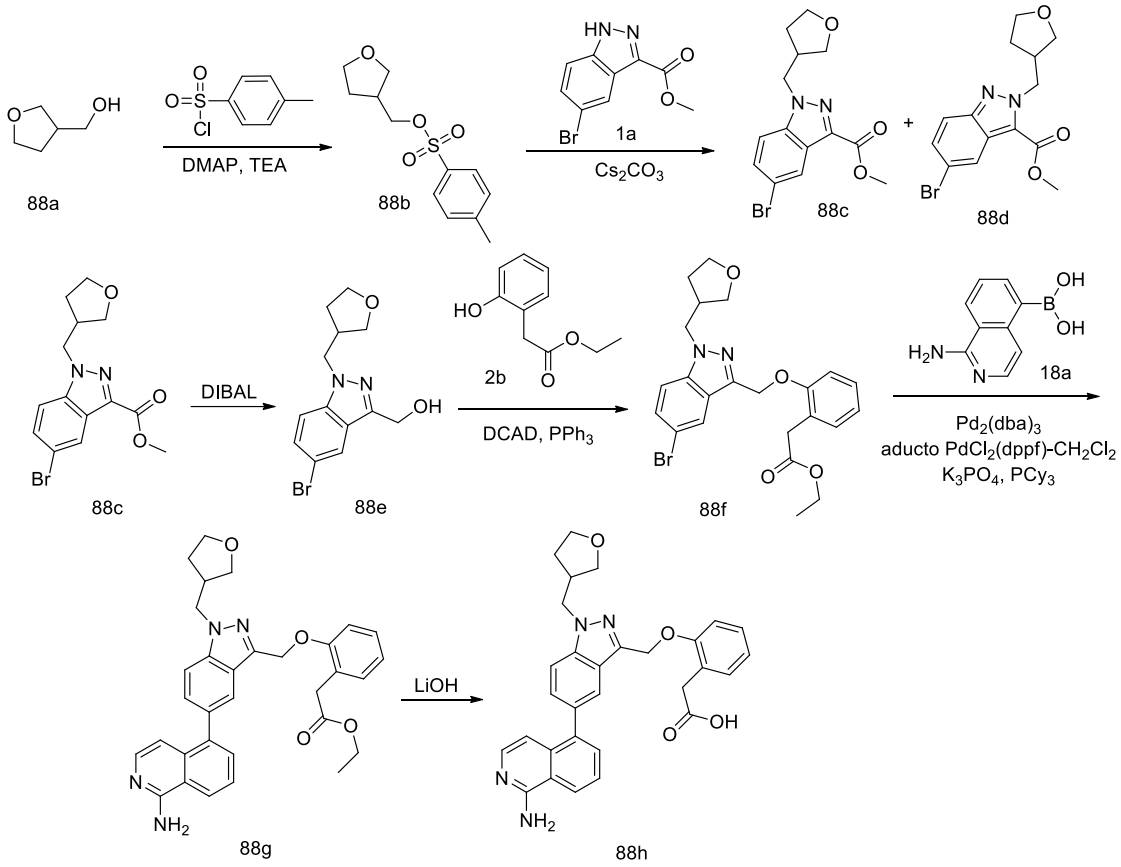
El compuesto **87b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**86f**) (400 mg, 0,716 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (202 mg, 1,074 mmol; CAS N.° 2018335-61-8), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,433 mL, 2,87 mmol), PCy_3 (40,2 mg, 0,143 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (65,6 mg, 0,072 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (58,5 mg, 0,072 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**87b**) (250 mg, 56,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 622,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**87c**)

El compuesto **87c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**87b**) (250 mg, 0,402 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (101 mg, 2,413 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**87c**) (80 mg, 33,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 – 8,91 (m, 1H), 8,47 – 8,36 (m, 1H), 8,35 – 8,29 (m, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9

Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 1H), 5,62 – 5,50 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,91 – 3,80 (m, 1H), 3,70 – 3,57 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 2,45 – 2,29 (m, 2H), 1,42 (d, J = 8,2 Hz, 9H); MS (ES+): 594,30 (M+1); (ES-): 592,20 (M-1).

Esquema 88



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**88h**)

Etapa 1: Preparación de 4-metilbencensulfonato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo (**88b**)

El compuesto **88b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 86 a partir de (tetrahidrofuran-3-il)metanol (**88a**) (8 g, 78 mmol; CAS#: 15833-61-1) en DCM anhidro (200 mL) mediante el uso de DMAP (0,478 g, 3,92 mmol), TEA (16,38 mL, 117 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (29,9 g, 157 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AL, 4-metilbencensulfonato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo (**88b**) (17 g, 85 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 5,17 - 5,03 (m, 1H), 3,81 - 3,61 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,16 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 1H); MS (ES+): 257,10 (M+1); 279,10 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**88c**) y 5-bromo-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**88d**)

El compuesto **88d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (9,95 g, 39,0 mmol) en DMF (100 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (25,4 g, 78 mmol) y 4-metilbencensulfonato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo (**88b**) (10 g, 39,0 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, 5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**88c**) (4,9 g, 37,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,21 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86 - 3,74 (m, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,55 - 3,41 (m, 1H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 1H), 1,71 - 1,54 (m, 1H); MS (ES+): 339,00 & 341,00 (M+1); 361,00 & 363,00 (M+Na) y 5-bromo-2-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**88d**) (2,5 g, 18,89 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,18 - 8,11 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 4,96 - 4,70 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,88 - 3,72 (m, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 2,98 - 2,76 (m, 1H), 2,01 - 1,80 (m, 1H), 1,77 - 1,51 (m, 1H); MS (ES+): 339,00 & 341,00 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metanol (**88e**)

El compuesto **88e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**88c**) (5,0 g, 14,74 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 36,9 mL, 36,9 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, (5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metanol (**88e**) (2,2 g, 48,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,06 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 5,9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 4,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,87 - 2,66 (m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 1H), 1,70 - 1,53 (m, 1H); MS (ES+): 311,00 & 313,05 (M+1); 333,00 & 335,00 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**88f**)

El compuesto **88f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metanol (**88e**) (1 g, 3,21 mmol) en DCM (20 mL), mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (0,608 g, 3,37 mmol), PPh_3 (1,011 g, 3,86 mmol) y una solución de DCAD (1,416 g, 3,86 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 2-(2-((5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**88f**) (1,1 g, 72,3 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,47 - 4,36 (m, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 2,86 - 2,68 (m, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 1H), 1,72 - 1,47 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,10 & 475,10 (M+1); 495,05 & 497,10 (M+Na); (ES-): 471,10 & 473,10 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**88g**)

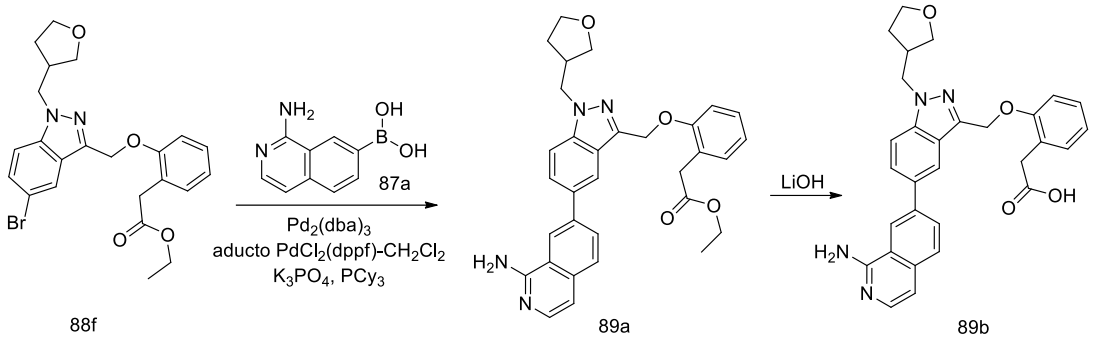
El compuesto **88g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**88f**) (400 mg, 0,845 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (238 mg, 1,268 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,690 mL, 3,38 mmol), PCy_3 (47,4 mg, 0,169 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (77 mg, 0,085 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (69 mg, 0,085 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**88g**) (220 mg, 48,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**88h**)

El compuesto **88h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**88g**) (220 mg, 0,410 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (103 mg, 2,46 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**88h**) (65 mg, 31,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,98 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable),

8,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 – 7,81 (m, 4H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,48 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,91 – 3,76 (m, 1H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,94 – 2,77 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,79 – 1,61 (m, 1H); MS (ES+): 509,20 (M+1); (ES-): 507,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{30}H_{28}N_4O_4$,1,25HCl,1,5H_2O: C, 62,00; H, 5,59; Cl, 7,62; N, 9,64; Encontrado: C, 61,78; H, 5,49; Cl, 7,75; N, 9,63.

Esquema 89



88f 89a 89b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**89b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**89a**)

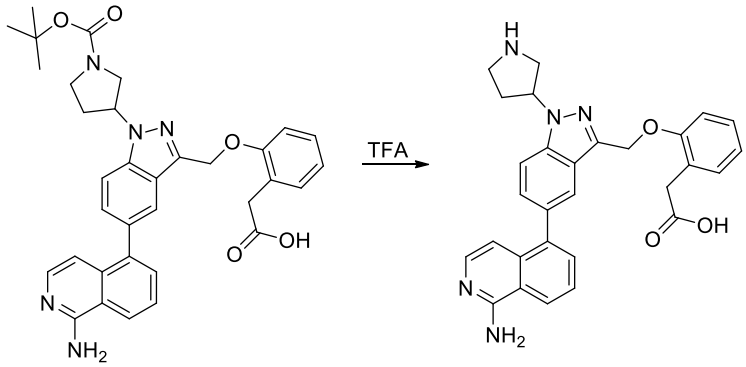
El compuesto **89a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**88f**) (400 mg, 0,845 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (238 mg, 1,268 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,690 mL, 3,38 mmol), PCy_3 (47,4 mg, 0,169 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (77 mg, 0,085 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (69 mg, 0,085 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**89a**) (220 mg, 48,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**89b**)

El compuesto **89b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**89a**) (220 mg, 0,410 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (103 mg, 2,46

mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**89b**) (120 mg, 57,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,37 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,24 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,01 – 8,94 (m, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,36 – 8,25 (m, 1H), 8,10 – 7,97 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,16 (m, 4H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,47 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 3,57 – 3,48 (m, 3H), 2,92 – 2,74 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,75 – 1,56 (m, 1H).; MS (ES+): 509,20 (M+1); (ES-): 507,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{30}H_{28}N_4O_4$,1,2HCl.H_2O: C, 63,18; H, 5,51; Cl, 7,46; N, 9,82; Encontrado: C, 63,49; H, 5,51; Cl, 7,13; N, 9,85.

Esquema 90



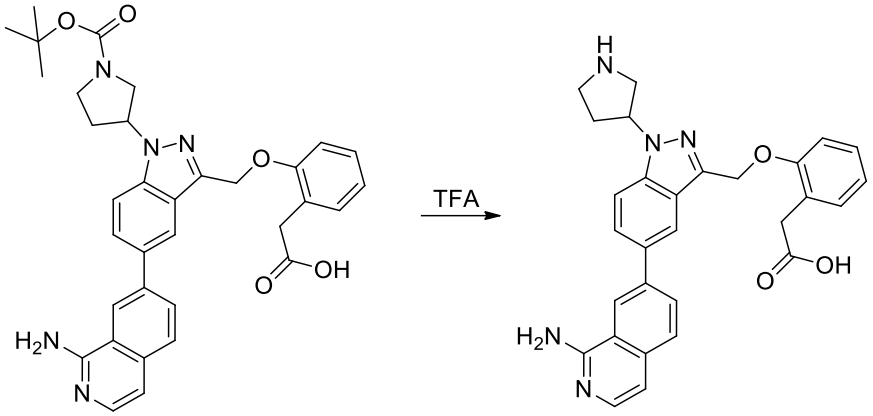
86h 90a

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**90a**)

El compuesto **90a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 9 a partir de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**86h**) (55 mg, 0,093 mmol) en DCM (6 mL) mediante el uso de TFA (0,143 mL, 1,853 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**90a**) (40 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,87 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,51 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,27 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 – 7,90 (m, 3H), 7,90 – 7,80 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 2H), 5,89 – 5,63 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,85 – 3,71 (m, 1H), 3,71 – 3,59 (m, 1H), 3,49 (m, 4H), 2,48 – 2,22 (m, 2H).; MS (ES+): 494,20 (M+1); (ES-):

492,20 (M-1).

Esquema 91

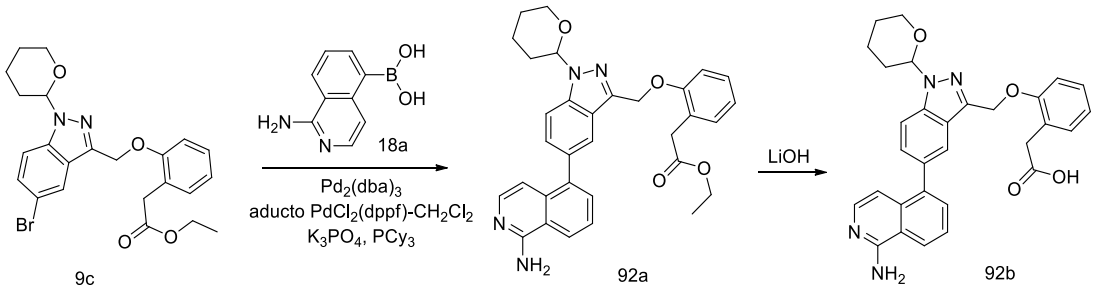


87c 91a

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**91a**)

El compuesto **91a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 9 a partir de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**87c**) (80 mg, 0,135 mmol) en DCM (6 mL) mediante el uso de TFA (0,208 mL, 2,7 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**91a**) (60 mg, 0,122 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,51 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,89 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,50 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,33 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 – 8,99 (m, 1H), 8,49 – 8,34 (m, 2H), 8,19 – 8,01 (m, 2H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,13 (m, 4H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 5,79 – 5,66 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,88 – 3,70 (m, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,59 – 3,35 (m, 5H), 2,48 – 2,18 (m, 2H); MS (ES+): 494,20 (M+1); (ES-): 492,10 (M-1).

Esquema 92



9c 92a 92b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-

il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**92b**)

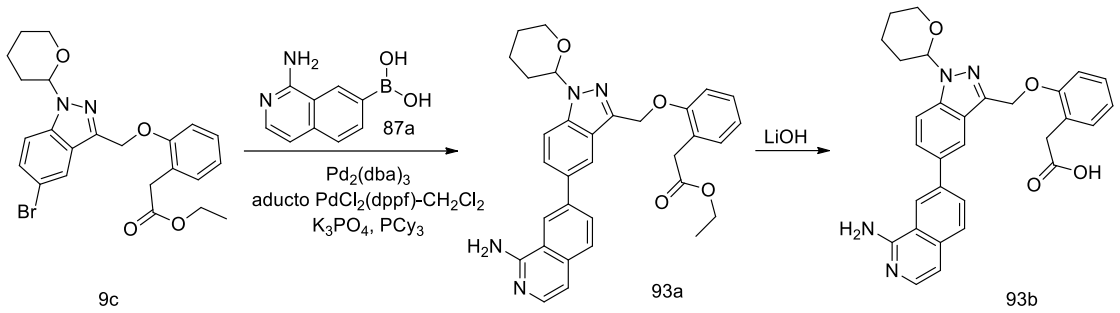
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**92a**)

El compuesto **92a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**9c**) (600 mg, 1,268 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-5-ilborónico (**18a**) (357 mg, 1,901 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 2,54 mL, 5,07 mmol), PCy_3 (71,1 mg, 0,254 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (116 mg, 0,127 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (104 mg, 0,127 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**92a**) (650 mg, 96 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**92b**)

El compuesto **92b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**92a**) (650 mg, 1,211 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (305 mg, 7,27 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**92b**) (160 mg, 26,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 – 7,81 (m, 4H), 7,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 1H), 6,03 – 5,88 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,98 – 3,86 (m, 1H), 3,85 – 3,72 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 2,14 – 1,98 (m, 2H), 1,89 – 1,70 (m, 1H), 1,68 – 1,54 (m, 2H); MS (ES+): 509,20 (M+1); (ES-): 507,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{30}H_{28}N_4O_4$.HCl,1,25H_2O: C, 63,49; H, 5,59; Cl, 6,25; N, 9,87; Encontrado: C, 63,57; H, 5,49; Cl, 6,30; N, 9,71.

Esquema 93



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**93b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**93a**)

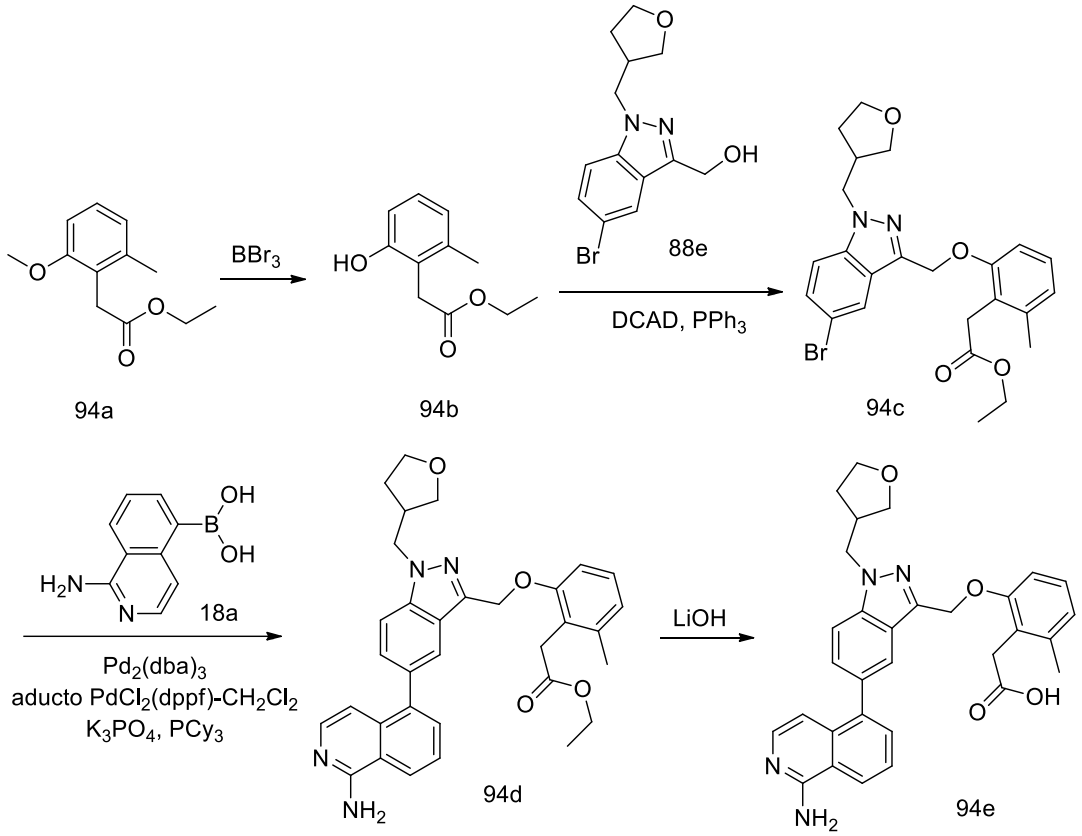
El compuesto **93a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**9c**) (600 mg, 1,268 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (357 mg, 1,901 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 2,54 mL, 5,07 mmol), PCy_3 (71,1 mg, 0,254 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (116 mg, 0,127 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (104 mg, 0,127 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**93a**) (650 mg, 96 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**93b**)

El compuesto **93b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**93a**) (650 mg, 1,211 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (305 mg, 7,27 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**93b**) (200 mg, 32,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,37 – 8,23 (m, 1H), 8,10 – 7,98 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,99 – 6,85 (m, 1H), 6,02 – 5,87 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,98 – 3,86 (m, 1H), 3,86 – 3,72 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,14 – 1,97 (m, 2H), 1,89 – 1,70 (m, 1H), 1,70 – 1,52 (m,

2H).; MS (ES+): 509,20 (M+1); (ES-): 507,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{30}H_{28}N_4O_4.HCl,1,25H_2O$: C, 63,49; H, 5,59; Cl, 6,25; N, 9,87; Encontrado: C, 63,63; H, 5,55; Cl, 6,46; N, 9,87.

Esquema 94



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**94e**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato de etilo (**94b**)

A una solución agitada de 2-(2-metoxi-6-metilfenil)acetato de etilo (**94a**) (8,0 g, 38,41 mmol; CAS N.° 1261453-08-0) en DCM (160 mL) se agregó por goteo a -78 °C BBr_3 (38,49 g, 153,64 mmol) y se agitó a -78 °C durante 3h. La reacción se inactivó mediante adición lenta de etanol (100 mL) a entre -20 °C y 10 °C y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua (200 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). La capa orgnánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante el Método AN para obtener 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato de etilo (**94b**) (2,5 g, rendimiento 34 %) como un líquido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,63 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,05 (qd, *J* = 7,0, 1,3 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,17 (td, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**94c**)

El compuesto **94c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metanol (**88e**) (1 g, 3,21 mmol) en DCM (20 mL), mediante el uso de 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato de etilo (**94b**) (0,655 g, 3,37 mmol), PPh_3 (1,011 g, 3,86 mmol) y una solución de DCAD (1,416 g, 3,86 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 2-(2-((5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**94c**) (1,1 g, 70,2 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 6,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,46 - 4,37 (m, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 - 3,73 (m, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 4H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 2,86 - 2,67 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,93 - 1,77 (m, 1H), 1,70 - 1,52 (m, 1H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 487,10 & 489,10 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**94d**)

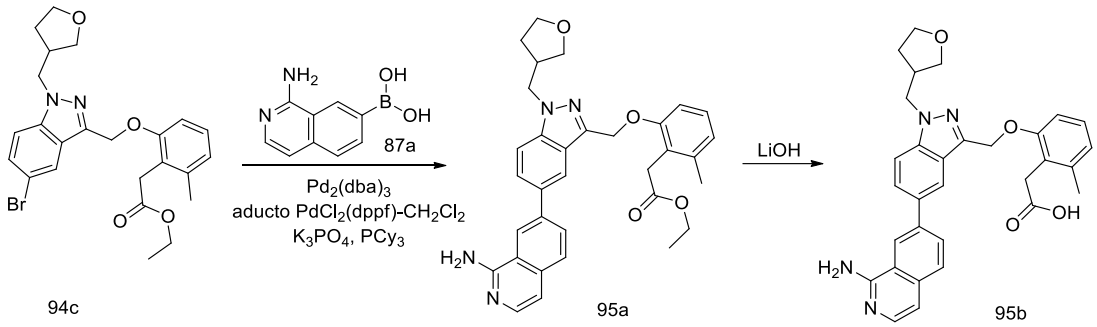
El compuesto **94d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**94c**) (550 mg, 1,128 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-5-ilborónico (**18a**) (318 mg, 1,693 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 2,257 mL, 4,51 mmol), PCy_3 (63,3 mg, 0,226 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (103 mg, 0,113 mmol), y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (92 mg, 0,113 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**94d**) (330 mg, 53,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 551,30 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**94e**)

El compuesto **94e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**94d**) (330 mg, 0,599 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (151 mg, 3,60 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-

((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**94e**) (150 mg, 47,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,20 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,80 (m, 4H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,82 - 6,70 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,47 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,59 - 3,48 (m, 3H), 2,93 - 2,76 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,76 - 1,60 (m, 1H).; MS (ES+): 523,30 (M+1); (ES-): 521,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{31}H_{30}N_4O_4$.HCl.H_2O: C, 64,52; H, 5,76; Cl, 6,14; N, 9,71; Encontrado: C, 64,51; H, 5,69; Cl, 6,31; N, 9,64.

Esquema 95



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**95b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**95a**)

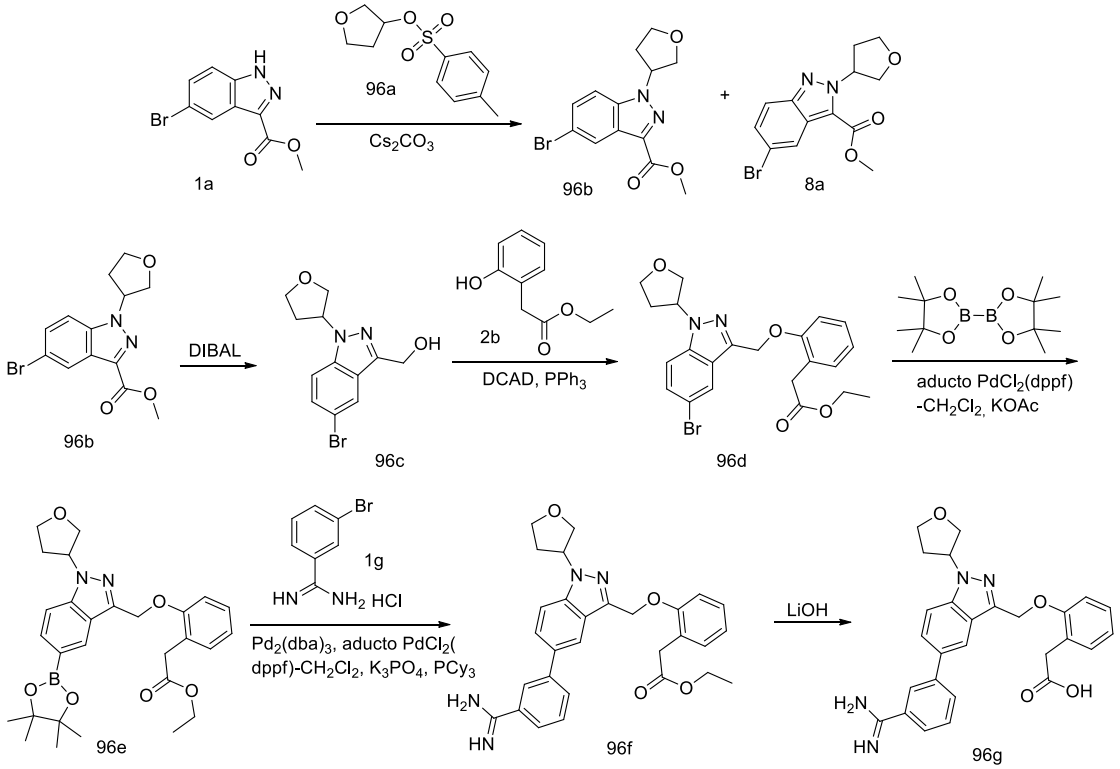
El compuesto **95a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**94c**) (550 mg, 1,128 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (318 mg, 1,693 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 2,257 mL, 4,51 mmol), PCy_3 (63,3 mg, 0,226 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (103 mg, 0,113 mmol), y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (92 mg, 0,113 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**95a**) (330 mg, 53,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 551,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**95b**)

El compuesto **95b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**95a**) (330 mg, 0,599 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (151 mg, 3,60 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**95b**) (150 mg, 47,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,99 – 8,92 (m, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,34 – 8,26 (m, 1H), 8,11 – 7,98 (m, 2H), 7,98 – 7,89 (m, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 6,85 – 6,74 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,48 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,56 – 3,49 (m, 1H), 2,91 – 2,69 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,00 – 1,81 (m, 1H), 1,74 – 1,57 (m, 1H); MS (ES+): 523,20 (M+1); (ES-): 521,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{31}H_{30}N_4O_4$.HCl,1,25H2O: C, 64,02; H, 5,81; Cl, 6,10; N, 9,63; Encontrado: C, 63,97; H, 5,73; Cl, 5,87; N, 9,65.

Esquema 96



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**96g**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**96b**) y 5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato

de metilo (**8a**)

Los compuestos **96b** y **8a** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (6,51 g, 25,5 mmol) en DMF (60 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (16,63 g, 51,0 mmol) y 4-metilbencensulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo (**96a**) (6,8 g, 28,1 mmol, CAS# 13694-84-3) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AO, 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**96b**) (3,7 g, 44,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 5,70 - 5,57 (m, 1H), 4,18 - 3,95 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 1H); MS (ES+): 325,00 & 327,00 (M+1); 347,00 & 349,00 (M+Na) y 5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**8a**) (0,82 g, 9,88 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**96c**)

El compuesto **96c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**96b**) (3,7 g, 11,38 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 28,4 mL, 28,4 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**96c**) (3,2 g, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,51 - 5,39 (m, 1H), 5,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,14 - 3,97 (m, 2H), 3,92 - 3,79 (m, 2H), 2,48 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H); MS (ES+): 297,00 & 299,00 (M+1); 319,00 & 321,00 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96d**)

El compuesto **96d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (1,6 g, 5,38 mmol) (**96c**) en DCM (20 mL), mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1,019 g, 5,65 mmol) PPh_3 (1,695 g, 6,46 mmol) y una solución de DCAD (2,373 g, 6,46 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96d**) (2 g, 81 % de

rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 5,59 - 5,43 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 459,00 & 461,00 (M+1); 481,00 & 483,00 (M+Na); (ES-): 457,00 & 459,00 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((1-(tetrahidrofuran-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96e**)

El compuesto **96e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96d**) (1,1 g, 2,395 mmol) en dioxano anhidro (30 mL), mediante el uso de BISPIN (1,216 g, 4,79 mmol), KOAc (0,588 g, 5,99 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,117 g, 0,144 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AA, 2-(2-((1-(tetrahidrofuran-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96e**) (1,1 g, 91 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 507,25 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96f**)

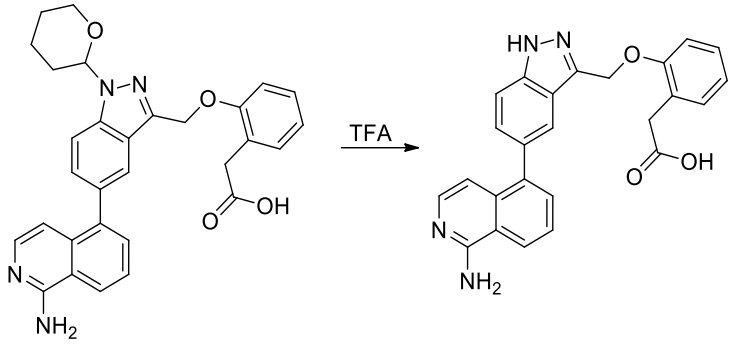
El compuesto **96f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-(tetrahidrofuran-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96e**) (300 mg, 0,592 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (279 mg, 1,185 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,185 mL, 2,370 mmol), PCy_3 (33,2 mg, 0,118 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (48,4 mg, 0,059 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (54,2 mg, 0,059 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96f**) (160 mg, 54,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 499,25 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**96g**)

El compuesto **96g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96f**) (160 mg, 0,321 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (81 mg, 1,925 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante

el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**96g**) (30 mg, 19,87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,45 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,24 – 8,13 (m, 2H), 8,10 (dt, 1H), 7,96 – 7,86 (m, 2H), 7,85 – 7,75 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,99 – 6,86 (m, 1H), 5,62 – 5,50 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,20 – 4,04 (m, 2H), 4,01 – 3,85 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,49 – 2,26 (m, 2H).; MS (ES+): 471,20 (M+1); (ES-): 469,10 (M-1).

Esquema 97

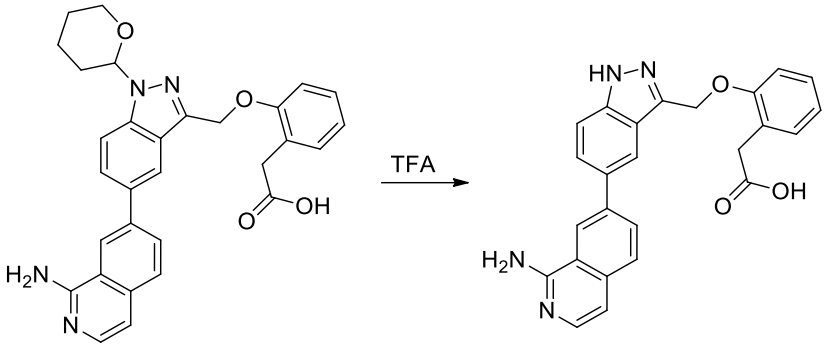


92b 97a

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**97a**)

El compuesto **97a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 9 a partir de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**92b**) (120 mg, 0,236 mmol) en DCM (6 mL) mediante el uso de TFA (0,364 mL, 4,72 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**97a**) (50 mg, 49,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,33 (s, 1H, D_2O intercambiable), 13,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,91 (m, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,48 (s, 2H); MS (ES+): 425,20 (M+1).

Esquema 98

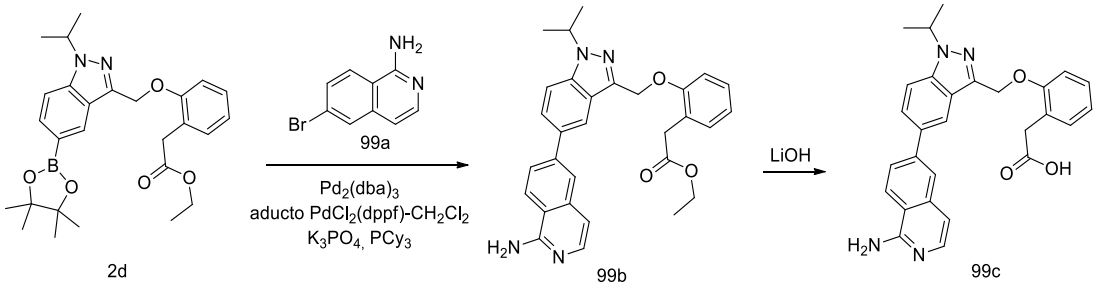


93b 98a

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**98a**)

El compuesto **98a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 9 a partir de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**93b**) (120 mg, 0,236 mmol) en DCM (6 mL) mediante el uso de TFA (0,364 mL, 4,72 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**98a**) (45 mg, 44,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,47 (s, 1H, D_2O intercambiable), 13,33 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,03 – 8,89 (m, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,36 – 8,24 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 – 7,89 (m, 1H), 7,77 – 7,61 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); MS (ES+): 425,10 (M+1); Análisis calculado para $C_{25}H_{20}N_4O_3$.HCl,1,75H_2O: C, 60,98; H, 5,01; Cl, 7,20; N, 11,38; Encontrado: C, 61,10; H, 5,00; Cl, 7,38; N, 11,16.

Esquema 99



2d 99b 99c

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**99c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**99b**)

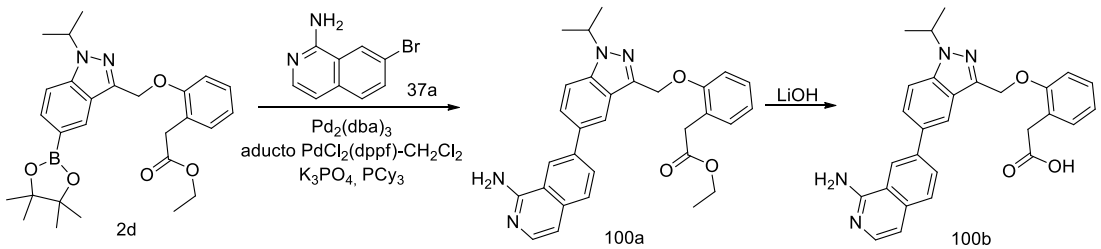
El compuesto **99b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 6-bromoisoquinolin-1-amina (**99a**) (187 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 215453-26-2), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**99b**) (150 mg, 72,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,15 - 4,95 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,72 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 495,25 (M+1); (ES-): 493,25 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**99c**)

El compuesto **99c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**99b**) (150 mg, 0,303 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (76 mg, 1,820 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**99c**) (60 mg, 42,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,37 – 8,28 (m, 2H), 8,20 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 – 7,85 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,16 (m, 4H), 6,93 (ddd, J = 8,0, 6,0, 2,5 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,17 - 4,94 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,20 (M-1).

Esquema 100



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-

il)metoxi)fenil)acético (**100b**)

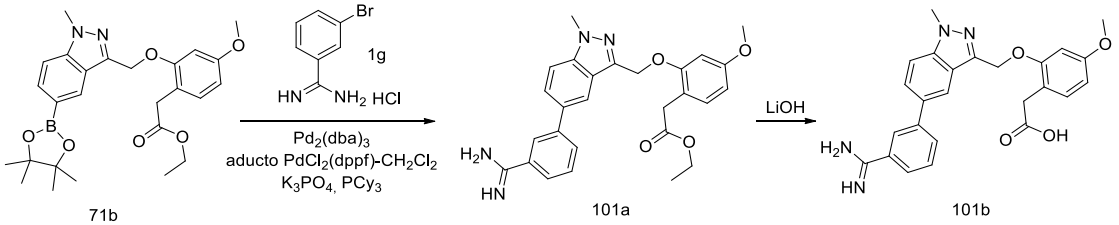
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**100a**)

El compuesto **100a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**) (187 mg, 0,836 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**100a**) (150 mg, 72,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,05 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**100b**)

El compuesto **100b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**100a**) (150 mg, 0,303 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (76 mg, 1,820 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**100b**) (35 mg, 24,74 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,24 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 – 7,96 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 4H), 7,00 - 6,85 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,18 - 4,96 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 467,20 (M+1); (ES-): 465,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{26}N_4O_3$.HCl,1,75H_2O: C, 62,92; H, 5,75; N, 10,48; Encontrado: C, 62,83; H, 5,54; N, 10,52.

Esquema 101



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**101b**)

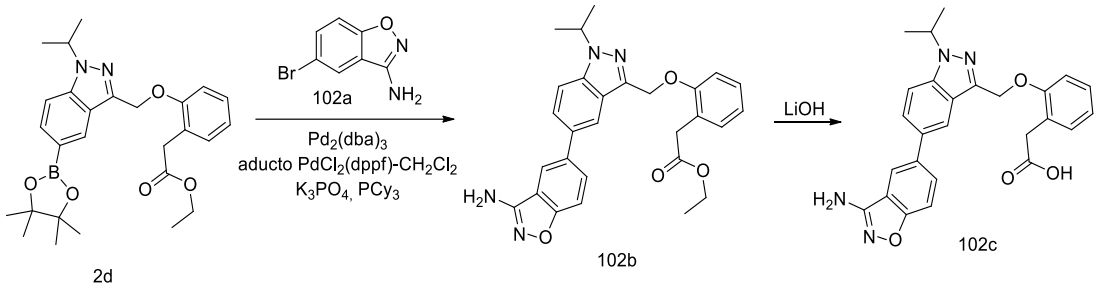
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**101a**)

El compuesto **101a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(4-metoxi-2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**71b**) (500 mg, 1,041 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (490 mg, 2,082 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 2,082 mL, 4,16 mmol), PCy_3 (58,4 mg, 0,208 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,085 g, 0,104 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (95 mg, 0,104 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**101a**) (160 mg, 32,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (d, *J* = 101,9 Hz, 3H), 8,12 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 2H), 7,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,20 (M+1); (ES-): 507,10 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**101b**)

El compuesto **101b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**101a**) (160 mg, 0,339 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (85 mg, 2,032 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**101b**) (50 mg, 33,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,43 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,85 – 7,74 (m, 2H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (s, 2H); MS (ES+): 445,20 (M+1); (ES-): 443,15 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{24}N_4O_4$,1,2HCl,1,5H_2O: C, 58,28; H, 5,52; Cl, 8,26; N, 10,87; Encontrado: C, 58,49; H, 5,52; Cl, 7,98; N, 10,75.

Esquema 102



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**102c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**102b**)

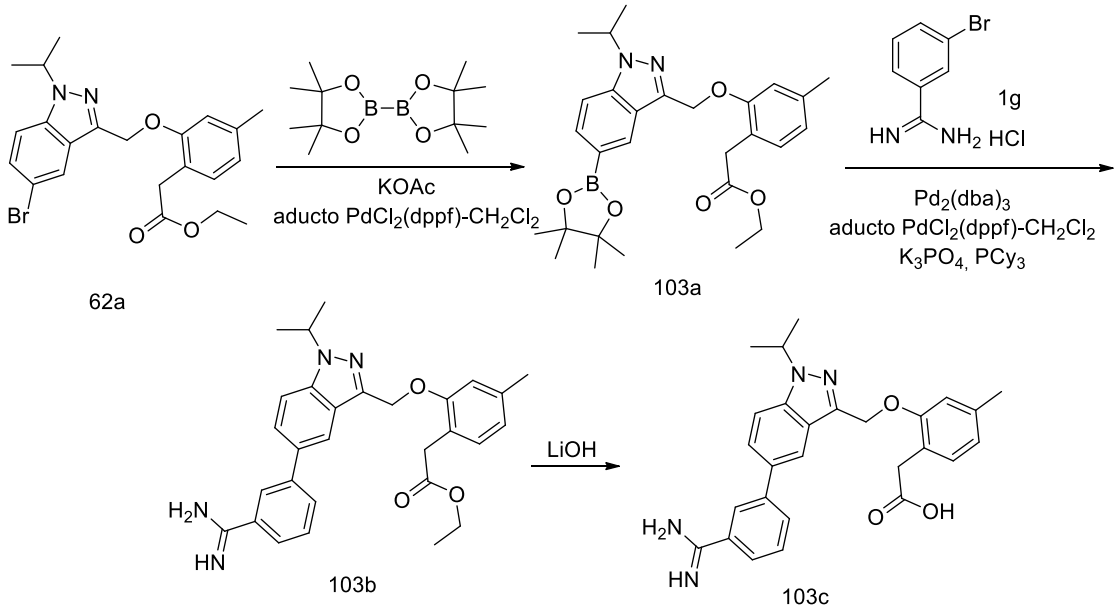
El compuesto **102b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, relación 1:1) mediante el uso de 5-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-amina (**102a**) (178 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 455280-00-9), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**102b**) (50 mg, 24,68 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,04 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,60 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,73 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 485,20 (M+1); 507,10 (M+Na); (ES-): 483,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**102c**)

El compuesto **102c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 2 a partir de 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**102b**) (80 mg, 0,165 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (41,6 mg, 0,991 mmol) en agua (1 mL) y se calentó a 50 °C durante 1 h. De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético

(**102c**) (55 mg, 73,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,10 – 4,97 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 457,20 (M+1); (ES-): 455,15 (M-1).

Esquema 103



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**103c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**103a**)

El compuesto **103a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**62a**) (600 mg, 1,347 mmol) en dioxano anhidro (20 mL), mediante el uso de BISPIN (684 mg, 2,69 mmol) , KOAc (331 mg, 3,37 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (66,0 mg, 0,081 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AA, 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**103a**) (560 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,00 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,87 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,29 (s, 12H), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 493,30 (M+1); 515,30 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-

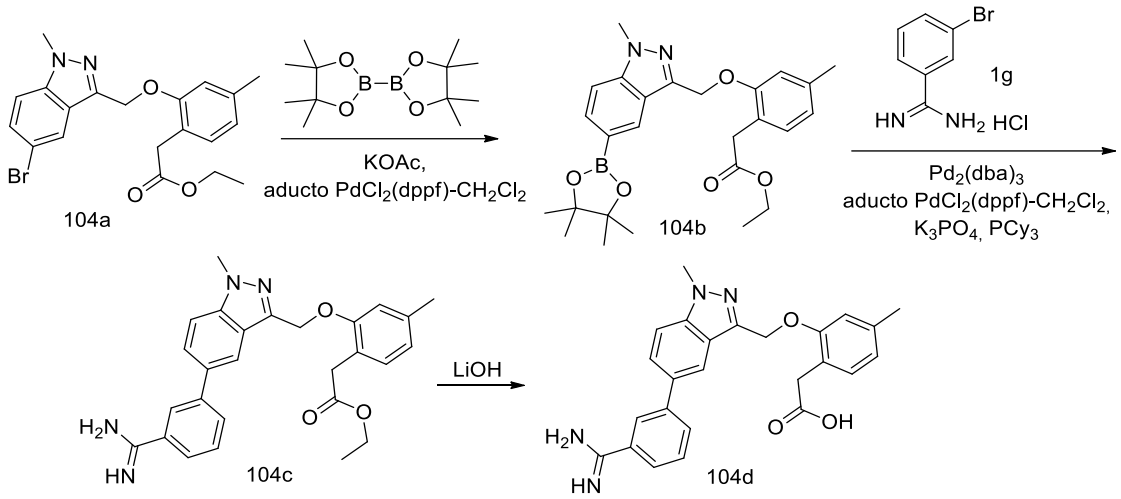
il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**103b**)

El compuesto **103b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**103a**) (560 mg, 1,137 mmol) en dioxano/THF (6 mL, relación 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (536 mg, 2,275 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 2,275 mL, 4,55 mmol), PCy_3 (63,8 mg, 0,227 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,093 g, 0,114 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (104 mg, 0,114 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**103b**) (170 mg, 30,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (m, 2H), 8,12 (s, 2H), 8,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,55 - 6,40 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,06 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,66 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 0,78 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+): 485,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**103c**)

El compuesto **103c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 2, a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**103b**) (170 mg, 0,351 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (88 mg, 2,105 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**103c**) (55 mg, 34,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,43 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,20 - 8,03 (m, 3H), 7,87 (s, 2H), 7,81 – 7,62 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,23 - 4,83 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 457,25 (M+1); MS (ES-): 455,15 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{28}N_4O_3$,1,2HCl.H_2O: C, 62,57; H, 6,07; Cl, 8,21; N, 10,81; Encontrado: C, 62,61; H, 5,96; Cl, 7,80; N, 10,82.

Esquema 104



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**104d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(4-metil-2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**104b**)

El compuesto **104b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**104a**) (400 mg, 0,959 mmol) en dioxano anhidro (20 mL), mediante el uso de BISPIN (487 mg, 1,917 mmol), KOAc (235 mg, 2,396 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (47,0 mg, 0,058 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método C, 2-(4-metil-2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**104b**) (400 mg, 90 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,84 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,30 (s, 12H), 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 465,30 (M+1); (ES-): 463,15 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**104c**)

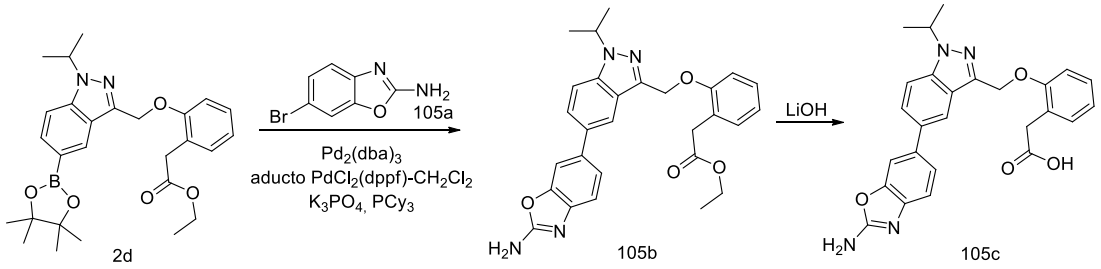
El compuesto **104c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(4-metil-2-((1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**104b**) (400 mg, 0,861 mmol) en dioxano/THF (6 mL, relación 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (406 mg, 0,086 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,723 mL, 3,45 mmol), PCy_3 (48,3 mg, 0,172 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,0703 g, 0,114 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (79 mg, 0,086 mmol) para obtener, después del preparación y

la purificación mediante el uso de el Método F, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**104c**) (130 mg, 33,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 3H), 8,14 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 7,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,32 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,65 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 457,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**104d**)

El compuesto **104d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 2, a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**104c**) (130 mg, 0,285 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (71,7 mg, 1,709 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-metil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**104d**) (55 mg, 45,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,42 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,20 (s, 1H), 8,16 – 8,06 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); MS (ES+): 429,20 (M+1); (ES-): 427,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{24}N_4O_3$,1,1HCl,2H_2O: C, 59,50; H, 5,81; Cl, 7,73; N, 11,10; Encontrado: C, 59,49; H, 5,47; Cl, 7,96; N, 11,22.

Esquema 105



Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**105c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**105b**)

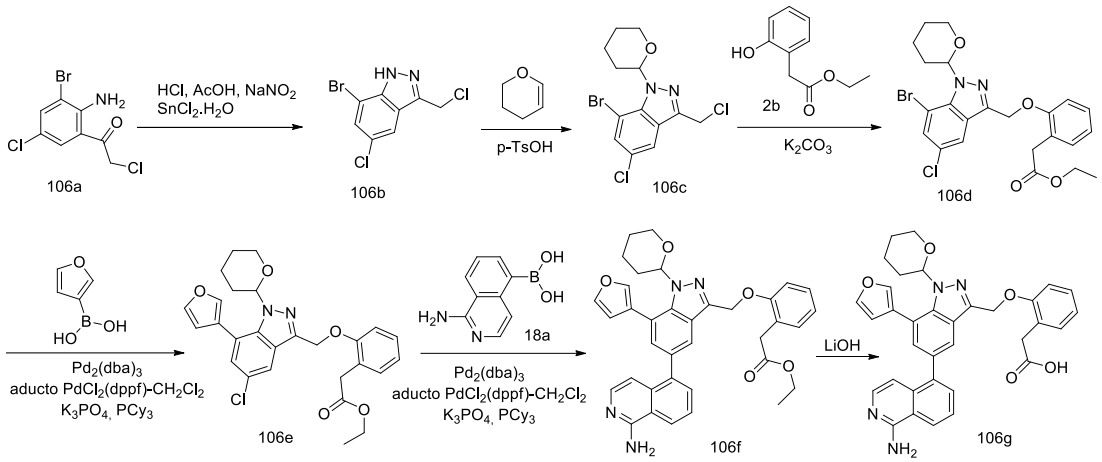
El compuesto **105b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 6-bromobenzo[d]oxazol-2-amina (**105a**) (178 mg, 0,836 mmol; CAS N.° 52112-66-0), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método U, 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**105b**) (140 mg, 69,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,28 (dt, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,01 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 3,67 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,77 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 485,20 (M+1); (ES-): 483,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**105c**)

El compuesto **105c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 2 a partir de 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**105b**) (140 mg, 0,289 mmol) en THF/MeOH (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (72,7 mg, 1,734 mmol) en agua (1 mL) y se calentó a 50 °C durante 1 h. De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(2-aminobenzo[d]oxazol-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**105c**) (70 mg, 53,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 – 7,69 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,03 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 457,20 (M+1); MS (ES-): 455,10 (M-1).

Esquema 106



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(furan-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**106g**)

Etapa 1: Preparación de 7-bromo-5-cloro-3-(clorometil)-1H-indazol (**106b**)

A una suspensión agitada de 1-(2-amino-3-bromo-5-clorofenil)-2-cloroetan-1-ona (**106a**) (20 g, 70,68 mmol; CAS N.° 1072925-14-4) en HCl concentrado (300 mL) y ácido acético (300 mL) se agregó una solución de nitrito de sodio (17,06 g, 247,39 mmol) en agua (80 mL) a 0 °C y se agitó durante 20 minutos. Se agregó una solución de $SnCl_2,2H_2O$ (79,74 g, 353,42 mmol) en HCl concentrado (80 mL) y se agitó durante 2 h a 0 °C. A esta mezcla se agregó hielo-agua (1000 mL) y se agitó durante 10 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó y se filtró para obtener 7-bromo-5-cloro-3-(clorometil)-1H-indazol (**106b**) (12,24 g, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,83 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H).

Etapa 2: Preparación de 7-bromo-5-cloro-3-(clorometil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (**106c**)

El compuesto **106c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 9 a partir de 7-bromo-5-cloro-3-(clorometil)-1H-indazol (**106b**) (5 g, 17,86 mmol) en DCM (40 mL) y THF (40 mL) mediante el uso de ácido *p*-toluensulfónico (0,461 g, 2,68 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (2,444 mL, 26,8 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AJ, 7-bromo-5-cloro-3-(clorometil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (**106c**) (3,85 g, 59,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,83 - 1,61 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 2H); MS (ES+): 384,90 & 386,90 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((7-bromo-5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-

indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106d**)

A una solución de 7-bromo-5-cloro-3-(clorometil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (**106c**) (3,85 g, 10,58 mmol) en DMF (50 mL) se agregó K_2CO_3 (4,38 g, 31,7 mmol) y 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (3,81 g, 21,15 mmol). La mezcla se desgasificó y se llenó con Ar, se calentó a 70 °C durante 15 h. La mezcla se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgnánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó mediante el uso de el Método A para obtener 2-(2-((7-bromo-5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106d**) (2,1 g, 39,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 3H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 6,39 - 6,30 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,95 - 3,82 (m, 3H), 3,82 - 3,66 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,83 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,43 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 529,10 & 531,10 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-cloro-7-(furan-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106e**)

El compuesto **106e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-bromo-5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106d**) (300 mg, 0,591 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido furan-3-ilborónico (99 mg, 0,886 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,182 mL, 2,363 mmol), PCy_3 (33,1 mg, 0,118 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (48,2 mg, 0,059 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (54,1 mg, 0,059 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AP, 2-(2-((5-cloro-7-(furan-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106e**) (270 mg, 92 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 517,10 (M+Na).

Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(furan-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106f**)

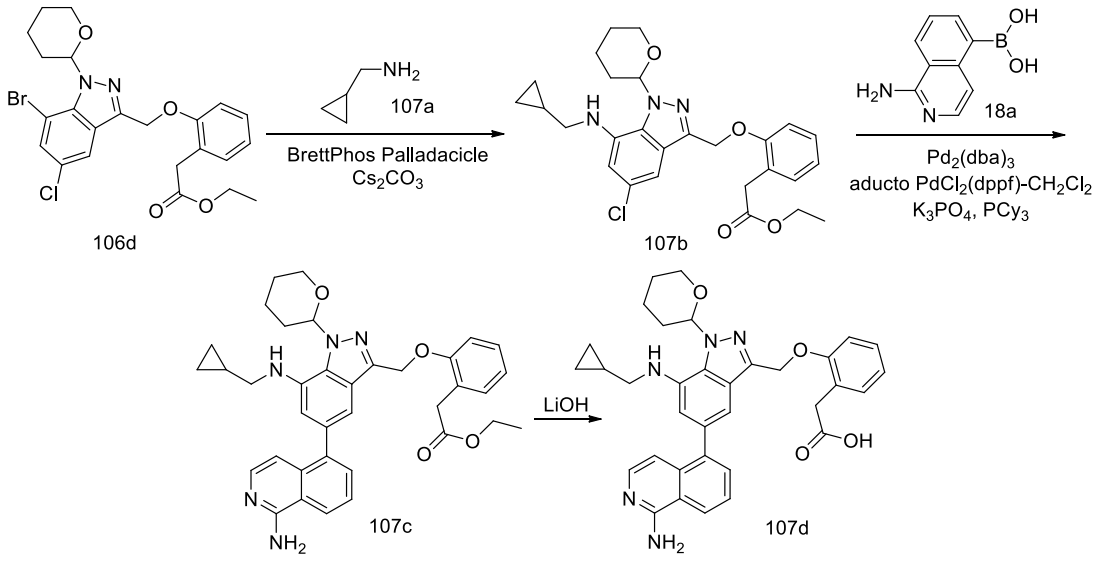
El compuesto **106f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-cloro-7-(furan-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106e**) (270 mg, 0,545 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (154 mg, 0,818 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,091 mL, 2,182 mmol), PCy_3 (30,6 mg, 0,109 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (44,5 mg, 0,055 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (50,0 mg, 0,055 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(furan-3-il)-1-(tetrahidro-2H-

piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106f**) (140 mg, 42,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 603,30 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(furan-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**106g**)

El compuesto **106g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(furan-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106f**) (140 mg, 0,232 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (58,5 mg, 1,394 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(furan-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**106g**) (45 mg, 33,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,22 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 2H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,84 (m, 2H), 5,53 – 5,48 (m, 1H), 5,48 – 5,44 (m, 2H), 3,89 – 3,77 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,15 – 3,01 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,03 – 1,86 (m, 2H), 1,57 – 1,32 (m, 3H).; MS (ES+): 575,30 (M+1); (ES-): 573,20 (M-1).

Esquema 107



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-((ciclopropilmetil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**107d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-cloro-7-(ciclopropilmetilamino)-1-(tetrahidro-

2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107b**)

A una solución desgasificada de 2-(2-((7-bromo-5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106d**) (300 mg, 0,591 mmol) en MeCN (5 mL) se agregó ciclopropilmetanamina (**107a**) (0,101 mL, 1,182 mmol), BrettPhos Palladacicle (23,57 mg, 0,030 mmol) y Cs_2CO_3 (577 mg, 1,772 mmol). La mezcla se desgasificó, se llenó con Ar y se calentó en un microondas a 90 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgnánica se secó, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó mediante el uso de el Método AQ para obtener 2-(2-((5-cloro-7-(ciclopropilmetilamino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107b**) (250 mg, 85 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 521,20 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(ciclopropilmetilamino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107c**)

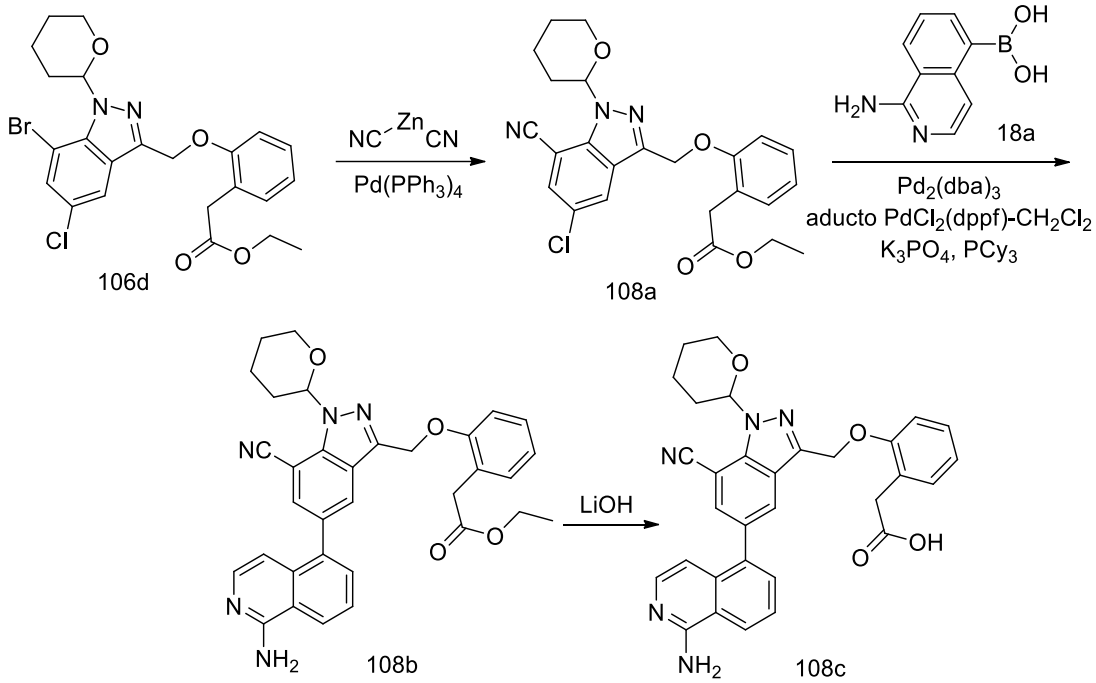
El compuesto **107c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-cloro-7-(ciclopropilmetilamino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107b**) (250 mg, 0,502 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (142 mg, 0,753 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,004 mL, 2,008 mmol), PCy_3 (28,2 mg, 0,100 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (41,0 mg, 0,050 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (46,0 mg, 0,050 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(ciclopropilmetilamino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107c**) (30 mg, 9,87 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 606,30 (M+1);

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-((ciclopropilmetil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**107d**)

El compuesto **107d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(ciclopropilmetilamino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107c**) (30 mg, 0,050 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (12,47 mg, 0,297 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-((ciclopropilmetil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**107d**) (5 mg, 17,48 % de rendimiento) como un

sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 1H), 7,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 2H), 7,18 – 7,14 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 6,47 – 6,42 (m, 1H), 6,20 (m, 1H, D2O intercambiable), 6,05 – 5,92 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,20 – 4,10 (m, 1H), 3,97 – 3,81 (m, 1H), 3,47 – 3,46 (m, 2H), 3,03 – 2,91 (m, 2H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,11 – 1,93 (m, 2H), 1,81 – 1,64 (m, 3H), 1,29 – 1,19 (m, 1H), 0,64 – 0,54 (m, 2H), 0,34 – 0,24 (m, 2H); MS (ES+): 578,20 (M+1); MS (ES-): 576,10 (M-1).

Esquema 108



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**108c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-cloro-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108a**)

Una mezcla sólida de 2-(2-((7-bromo-5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106d**) (300 mg, 0,591 mmol), dicianozinc (104 mg, 0,886 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (102 mg, 0,089 mmol) se purgó con nitrógeno durante 10 min, y se agregó MeCN anhidro (5 mL). La mezcla se desgasificó, se llenó con Ar y se calentó en un reactor de microondas a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), y salmuera (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó, se filtró, y se evaporó hasta secarse. El residuo

obtenido se purificó mediante el uso de el Método J para obtener 2-(2-((5-cloro-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108a**) (200 mg, 74,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 - 8,18 (m, 2H), 7,33 - 7,15 (m, 3H), 7,03 - 6,81 (m, 1H), 6,07 (dd, J = 9,7, 2,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,95 - 3,67 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,46 - 2,29 (m, 1H), 2,23 - 1,96 (m, 2H), 1,86 - 1,43 (m, 3H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 476,10 & 478,10 (M+Na).

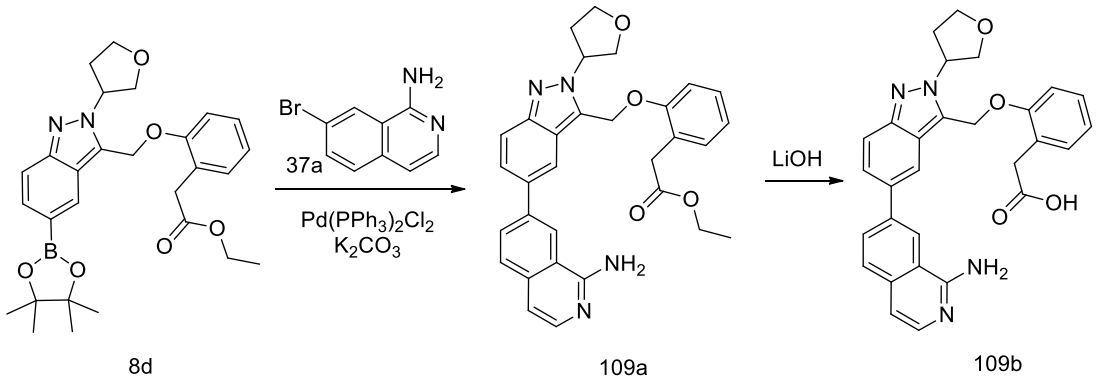
Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108b**)

El compuesto **108b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((5-cloro-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108a**) (200 mg, 0,441 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,881 mL, 1,762 mmol), PCy_3 (24,71 mg, 0,088 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (36,0 mg, 0,044 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (40,3 mg, 0,044 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108b**) (90 mg, 36,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 562,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**108c**)

El compuesto **108c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108b**) (90 mg, 0,160 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (40,3 mg, 0,961 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**108c**) (30 mg, 35,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,20 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 6,21 – 6,10 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 3,88 – 3,74 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,26 – 2,03 (m, 2H), 1,89 – 1,67 (m, 1H), 1,67 – 1,51 (m, 2H); MS (ES+): 534,20 (M+1); MS (ES-): 532,20 (M-1).

Esquema 109



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**109b**)

Etapa 1, Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**109a**)

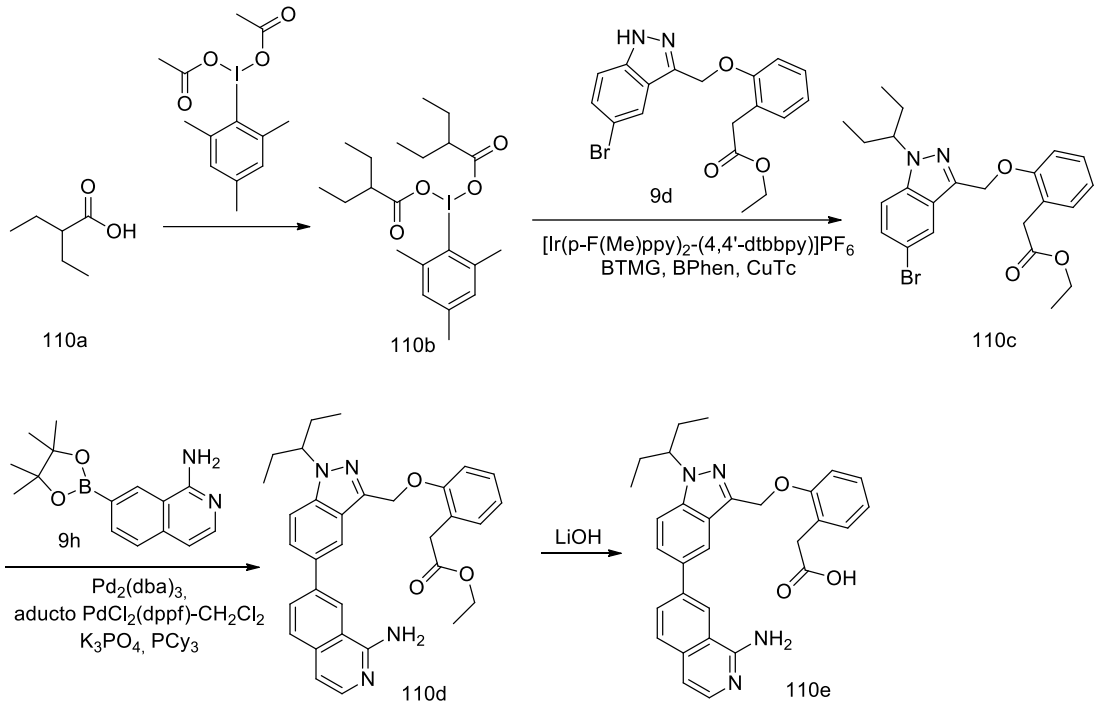
El compuesto **109a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 8 a partir de 2-(2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8d**) en dioxanos (5 mL) mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y una solución de K_2CO_3 en agua (0,5 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método C, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**109a**) (96 mg, 0,184 mmol) como un aceite amarillo; MS (ES+): 523,2 (M+1), (ES-): 521,2 (M-1).

Etapa 2, Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**109b**)

El compuesto **109b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**109a**) (96 mg, 0,184 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (3,8 mg, 0,552 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**109b**) (44 mg, 0,089 mmol) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,52 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,32 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 7,0, 4,9 Hz, 2H), 6,97 (td, *J* = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 5,79 – 5,64 (m, 2H), 5,61 – 5,43 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 2H), 4,02 – 3,90 (m,

2H), 3,50 (s, 2H), 2,49 – 2,36 (m, 2H); MS (ES+): 495,2 (M+1); (ES-): 493,1 (M-1).

Esquema 110



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(pentan-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**110e**)

Etapa 1: Preparación de bis(2-etilbutanato) de yodomesitileno (**110b**)

El compuesto **110b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 9 a partir de diacetato de yodomesitileno (1 g, 2,75 mmol) en tolueno (12 mL) mediante el uso de ácido 2-etilbutanoico (0,670 g, 5,77 mmol) (**110a**) para obtener, después del preparación, bis(2-etilbutanato) de yodomesitileno (**110b**) (950 mg, 72,6 % de rendimiento), que se usó la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**110c**)

El compuesto **110c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del esquema 9 a partir de 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**9d**) (388 mg, 0,997 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) mediante el uso de bis(2-etilbutanato) de yodomesitileno (**110b**) (950 mg, 1,994 mmol), [Ir(p-F(Me)ppy)2-(4,4'-dtbbpy)]PF6 (9,75 mg, 9,97 µmol), 2-ter-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (BTMG, 342 mg, 1,994 mmol), 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Bfen, 99 mg, 0,299 mmol) y tiofen-2-carboxilato de cobre(I) (CuTC, 38,0 mg, 0,199 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método J, 2-(2-((5-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**110c**) (210 mg, 45,8 % de rendimiento)

como un aceite transparente; MS (ES+): 459,1 y 461,1 (M+1).

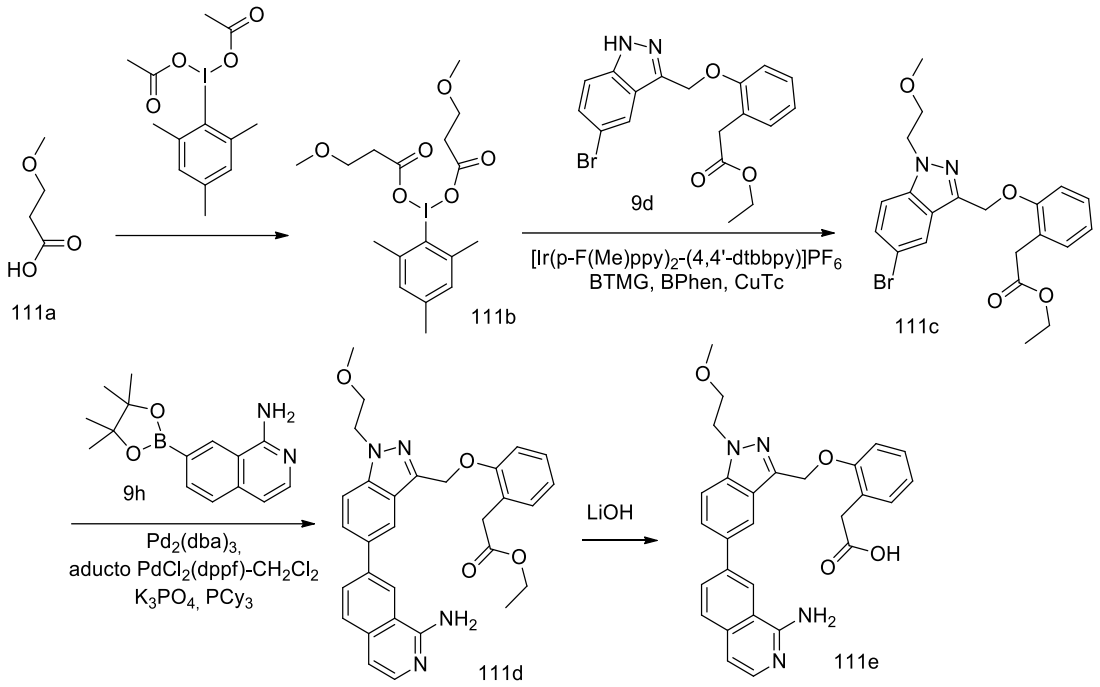
Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(pentan-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**110d**)

El compuesto **110d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 7 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(pentan-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**110c**) (210 mg, 0,457 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (185 mg, 0,686 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,914 mL, 1,829 mmol), PCy_3 (25,6 mg, 0,091 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (41,9 mg, 0,046 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (37,3 mg, 0,046 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(pentan-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**110d**) (78 mg, 32,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 523,3 (M+1); (ES-): 557,2 (M+Cl).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(pentan-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**110e**)

El compuesto **110e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(pentan-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**110d**) (78 mg, 0,149 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (57,5 mg, 1,371 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(pentan-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**110e**) (28 mg, 12,38 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,64 – 4,50 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,04 – 1,83 (m, 4H), 0,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); MS (ES+), 495,3 (M+1); (ES-), 493,2 (M-1).

Esquema 111



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**111e**)

Etapa 1: Preparación de bis(3-metoxipropanato) de yodomesitileno (**111b**)

El compuesto **111b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 9 a partir de diacetato de yodomesitileno (500 mg, 1,373 mmol) en tolueno (12 mL) mediante el uso de ácido 3-metoxipropanoico (**111a**) (300 mg, 2,88 mmol) para obtener, después del preparación, bis(3-metoxipropanato) de yodomesitileno (**111b**) (620 mg, 100 % de rendimiento), que se usó la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**111c**)

El compuesto **111c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del esquema 9 a partir de 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**9d**) (262 mg, 0,674 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) mediante el uso de bis(3-metoxipropanato) de yodomesitileno (**111b**) (610 mg, 1,349 mmol), $[Ir(p\text{-}F(Me)ppy)_2\text{-}(4,4'\text{-}dtbbpy)]PF_6$ (6,60 mg, 6,74 µmol), 2-ter-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (BTMG, 231 mg, 1,349 mmol), 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Bfen, 67,2 mg, 0,202 mmol) y tiofen-2-carboxilato de cobre(I) (CuTC, 25,7 mg, 0,135 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método J, 2-(2-((5-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**111c**) (207,5 mg, 068,8 % de rendimiento) como un aceite transparente. MS (ES+): 447,1 y 449,1 (M+1).

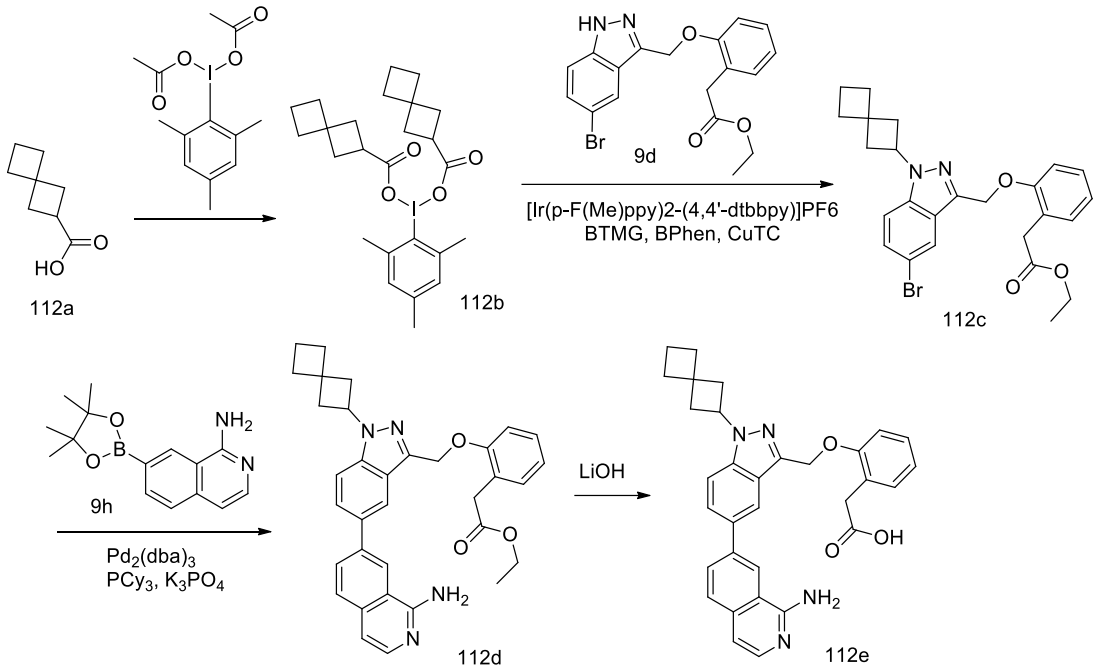
Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**111d**)

El compuesto **111d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 7 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**111c**) (207 mg, 0,463 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (188 mg, 0,694 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,926 mL, 1,851 mmol), PCy_3 (26,0 mg, 0,093 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (37,8 mg, 0,046 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (42,4 mg, 0,046 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**111d**) (98 mg, 41,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 511,3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**111e**)

El compuesto **111e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**111d**) (98 mg, 0,192 mmol, 41,5 % de rendimiento) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (58,3 mg, 1,388 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**111e**) (42 mg, 18,81 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 (s, 1H), 8,43 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,00 – 6,88 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,65 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,21 (s, 3H); MS (ES+) 483,2 (M+1); (ES-) 481,3 (M-1); LC Rt 1,894 min, 98,18 %; Análisis calculado para $C_{28}H_{26}N_4O_4$.HCl,2H_2O: C, 60,59; H, 5,63; Cl, 6,39; N, 10,09; Encontrado: C, 60,54; H, 5,48; Cl, 6,55; N, 10,23.

Esquema 112



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(espiro[3,3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**112e**)

Etapa 1: Preparación de bis(espiro[3,3]heptan-2-carboxilato) de yodomesitileno (**112b**)

El compuesto **112b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 9 a partir de diacetato de yodomesitileno (500 mg, 1,373 mmol) en tolueno (12 mL) mediante el uso de ácido espiro[3,3]heptan-2-carboxílico (**112a**) (385 mg, 2,75 mmol) para obtener, después del preparación, bis(espiro[3,3]heptan-2-carboxilato) de yodomesitileno (**112b**) (705 mg, 1,344 mmol, 98 % de rendimiento), que se usó la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(espiro[3,3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112c**)

El compuesto **112c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del esquema 9 a partir de 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**9d**) (262 mg, 0,672 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) mediante el uso de bis(espiro[3,3]heptan-2-carboxilato) de yodomesitileno (**112b**) (705 mg, 1,344 mmol), [Ir(p-F(Me)ppy)2-(4,4'-dtbbpy)]PF6 (6,57 mg, 6,72 µmol), 2-ter-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (BTMG, 230 mg, 1,344 mmol), 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Bfen, 67,0 mg, 0,202 mmol) y tiofen-2-carboxilato de cobre(I) (CuTC, 25,6 mg, 0,134 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método J, 2-(2-((5-bromo-1-(espiro[3,3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112c**) (125 mg, 38,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 483,1

y 485,1 (M+1).

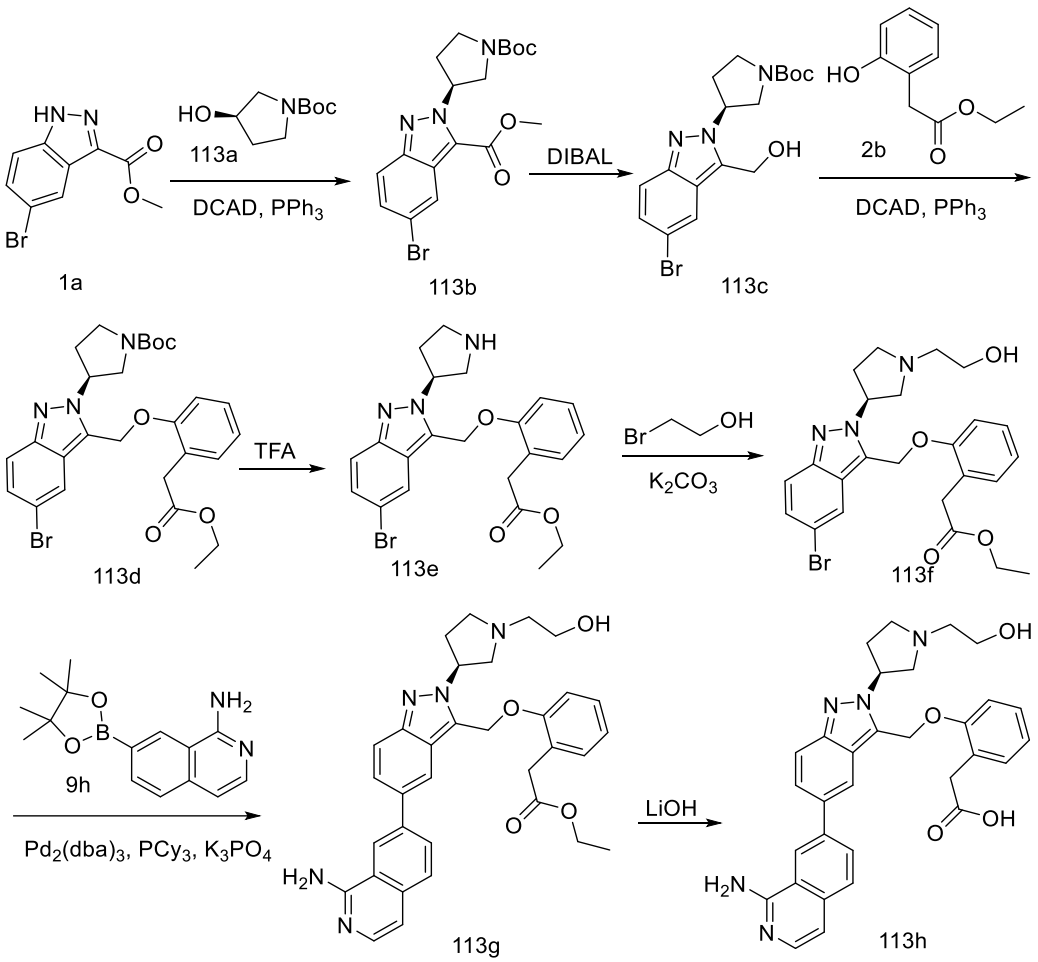
Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(espiro[3,3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112d**)

A una solución desgasificada de 2-(2-((5-bromo-1-(espiro[3,3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112c**) (122 mg, 0,252 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) se agregó 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (102 mg, 0,379 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,505 mL, 1,010 mmol), PCy_3 (14,15 mg, 0,050 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (23,11 mg, 0,025 mmol). La mezcla se desgasificó y se llenó con Ar, luego se calentó 100 °C durante 5 h en un baño de aceite. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgnánica se secó y se concentró, el residuo se purificó mediante el uso del método U para obtener 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(espiro[3,3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112d**) (76 mg, 55,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 547,3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(espiro[3,3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**112e**)

El compuesto **112e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(espiro[3,3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112d**) (76 mg, 0,139 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (31,8 mg, 0,757 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(espiro[3,3]heptan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**112e**) (22 mg, 16,81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,22 - 8,95 (m, 2H, D_2O intercambiable), 8,92 (s, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 – 7,95 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,36 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,31 – 5,17 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H), 2,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,13 – 2,00 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 2H); MS (ES+): 519,2 (M+1); (ES-): 517,2 (M-1).

Esquema 113



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**113h**)

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato (**113b**)

El compuesto **113b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (5 g, 19,60 mmol) en THF mediante el uso de trifenilfosfina (10,28 g, 39,2 mmol), (R)- 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**113a**) (7,34 g, 39,2 mmol; CAS N.° 109431-87-0) y DCAD (6,83 g, 39,2 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AR, (S)-metil 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato (**113b**) (7,3 g, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 – 8,16 (m, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,1, 0,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,19 – 6,04 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,89 – 3,78 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 11,8, 3,1 Hz, 1H), 3,62 – 3,40 (m, 2H), 2,49 – 2,33 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 9H); MS (ES+) 446,9 y 448,9 (M+Na); $[\alpha]_D$ = +15,51 [MeOH, 0,245].

Etapa 2: Preparación de (S)- 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**113c**)

El compuesto **113c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la etapa 2 del esquema 7 a partir de (S)-metil 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato (**113b**) (7,3 g, 17,21 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M 43,0 mL, 43,0 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método O, (S)- 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**113c**) (3,9 g, 9,84 mmol, 57,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,54 – 5,34 (m, 2H), 4,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 3,71 – 3,55 (m, 2H), 3,51 – 3,38 (m, 1H), 2,46 – 2,29 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 10,7 Hz, 9H).

Etapa 3: Preparación de (S)- 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**113d**)

El compuesto **113d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la etapa 2 del esquema 2 a partir de (S)- 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**113c**) (3,9 g, 9,84 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,84 g, 10,83 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1,951 g, 10,83 mmol) y una solución de DCAD (3,98 g, 10,83 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, (S)- 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**113d**) (3,5 g, 63,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 558,1 y 560,1 (M+1).

Etapa 4: Preparación de (S)- 2-(2-((5-bromo-2-(pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113e**)

El compuesto **113e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del esquema 9 a partir de (S)- 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**113d**) (3,5 g, 6,27 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de TFA (2,414 mL, 31,3 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, (S) 2-(2-((5-bromo-2-(pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113e**) (2 g, 69,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 458,1 y 460,1 (M+1); (ES-): 456,0 y 458,1 (M-1).

Etapa 5: Preparación de (S)- 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113f**)

El compuesto **113f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 106 a partir de (S)- 2-(2-((5-bromo-2-(pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113e**) (500 mg, 1,091 mmol) en ACN (10 mL) mediante el uso de 2-bromoetanol (164 mg, 1,309 mmol) y K_2CO_3 (377 mg, 2,73 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, (S)-etil 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**113f**) (250 mg, 45,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 502,1 y 504,1 (M+1).

Etapa 6: Preparación de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113g**)

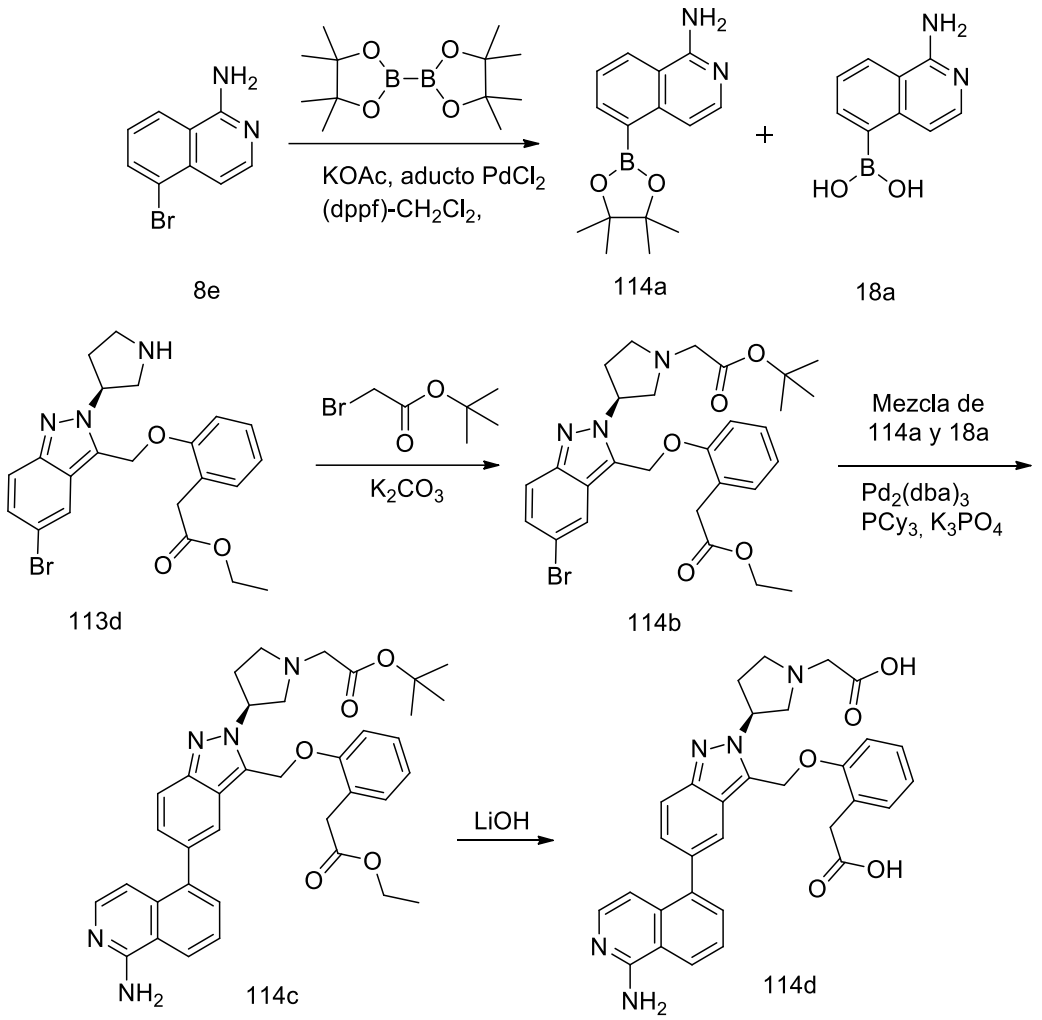
El compuesto **113g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de (S)- 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113f**) (125 mg, 0,249 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,498 mL, 0,995 mmol), PCy_3 (13,95 mg, 0,050 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (22,78 mg, 0,025 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113g**) (113 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,2 (M+1).

Etapa 7: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**113h**)

El compuesto **113h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113g**) (113 mg, 0,200 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (17,88 mg, 0,746 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**113h**) (57 mg, 42,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,60 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,73 – 9,31 (m, 2H, D_2O intercambiable), 9,16 – 9,06 (m, 1H), 8,65 – 8,54 (m, 1H), 8,44 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,08 – 7,94 (m, 2H), 7,88 – 7,78 (m, 1H), 7,71 (dd, *J* = 12,0, 6,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,97 (td, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 5,85 – 5,59 (m, 3H), 4,36 – 4,15 (m, 1H), 3,92 – 3,73 (m, 4H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 3,50 – 3,26 (m, 4H), 2,81 – 2,56

(m, 1H), 2,48 – 2,32 (m, 1H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,2 (M-1).

Esquema 114



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**114d**)

Etapa 1: Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**)

El compuesto **114a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del esquema 1 a partir de 5-bromoisoquinolin-1-amina (**8e**) (5 g, 22,41 mmol) en dioxano anhidro (100 mL) mediante el uso de BISPIN (11,38 g, 44,8 mmol) KOAc (5,50 g, 56,0 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1,098 g, 1,345 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método Z, 3,6 g de una mezcla de ácido 1-aminoisoquinolin-5-ilborónico (**18a**) ; MS (ES+): 189,1 (M+1), y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**); MS (ES+): 271,1 (M+1) como un sólido blanco.

Etapa 2: Preparación de (S)- 2-(3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-

2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-il)acetato de *ter*-butilo (**114b**)

El compuesto **114b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 106 a partir de (S)- 2-(2-((5-bromo-2-(pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113e**) (500 mg, 1,091 mmol) en ACN (10 mL) mediante el uso de 2-bromoacetato de *ter*-butilo (255 mg, 1,309 mmol) y K_2CO_3 (377 mg, 2,73 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, (S)- 2-(3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-il)acetato de *ter*-butilo (**114b**) (132 mg, 21,14 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 572,1 y 574,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)- 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-il)acetato de *ter*-butilo (**114c**)

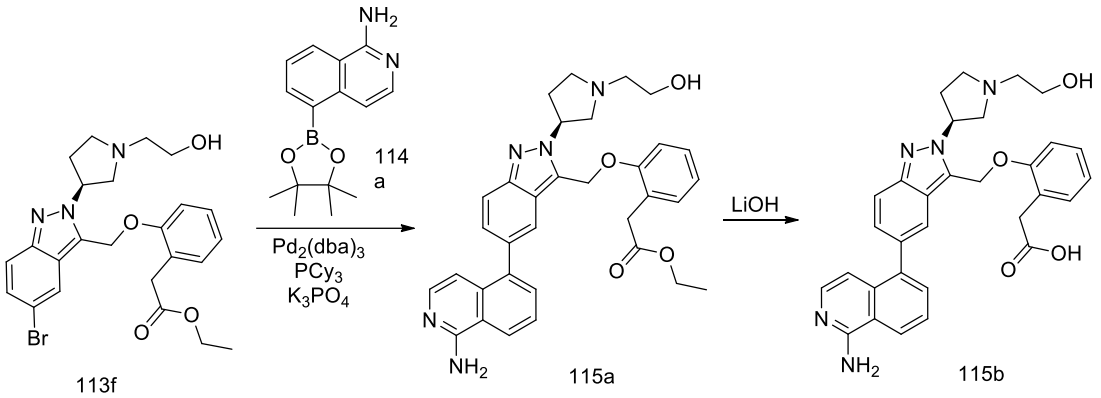
El compuesto **114c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de (S)- 2-(3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-il)acetato de *ter*-butilo (**114b**) (130mg, 0,227 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) y ácido 1-aminoisoquinolin-5-ilborónico (**18a**) (92 mg), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,170 mL, 0,681 mmol), PCy_3 (25,5 mg, 0,091 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (41,6 mg, 0,045 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, (S)- 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-il)acetato de *ter*-butilo (**114c**) (68 mg, 47,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 636,3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**114d**)

El compuesto **114d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-il)acetato de *ter*-butilo (**114c**) (68 mg, 0,107 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (38,1 mg, 1,59 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**114d**) (22 mg, 17,56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,67 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,67 (m, 1H, 1H, D_2O intercambiable), 9,39 (s, 2H, 1H, D_2O intercambiable), 8,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,27

(m, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,03 – 6,90 (m, 2H), 5,84 – 5,73 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,50 – 4,31 (m, 2H), 3,51 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,84 – 2,64 (m, 1H), 2,49 – 2,39 (m, 1H); MS (ES+) 552,2 (M+1); (ES-) 550,2 (M-1).

Esquema 115



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**115b**)

Etapa 1: Preparación de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115a**)

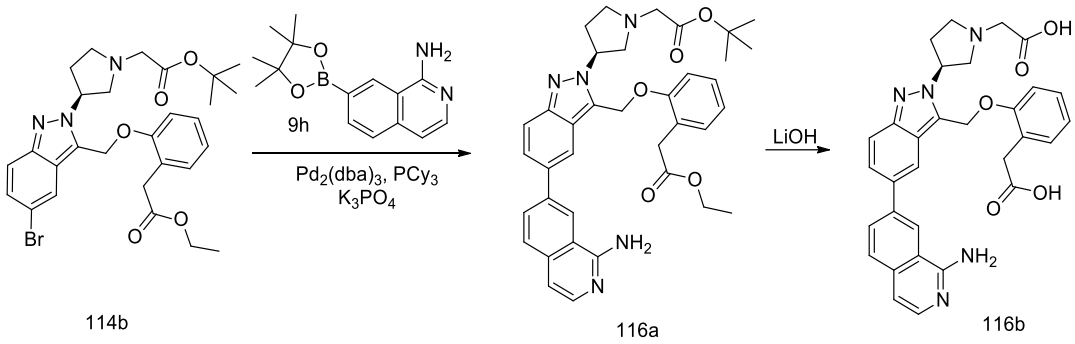
El compuesto **115a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de (S)- 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113f**) (125 mg, 0,249 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (101 mg, 0,373 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,187 mL, 0,746 mmol), PCy_3 (20,93 mg, 0,075 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (45,6 mg, 0,050 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115a**) (56 mg, 39,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 566,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**115b**)

El compuesto **115b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115a**) (56 mg, 0,099 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (7,4 mg, 0,297 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**115b**) (23 mg,

43,43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,74 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,91 (m, 1H), 9,57 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,91 – 7,77 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,00 – 6,89 (m, 2H), 5,87 – 5,60 (m, 3H), 4,33 – 4,02 (m, 2H), 3,88 – 3,78 (m, 4H), 3,72 – 3,53 (m, 4H), 2,85 – 2,58 (m, 1H), 2,46 – 2,32 (m, 1H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,2 (M-1).

Esquema 116



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**116b**)

Etapa 1, Preparación de (S)- 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-il)acetato de *ter*-butilo (**116a**)

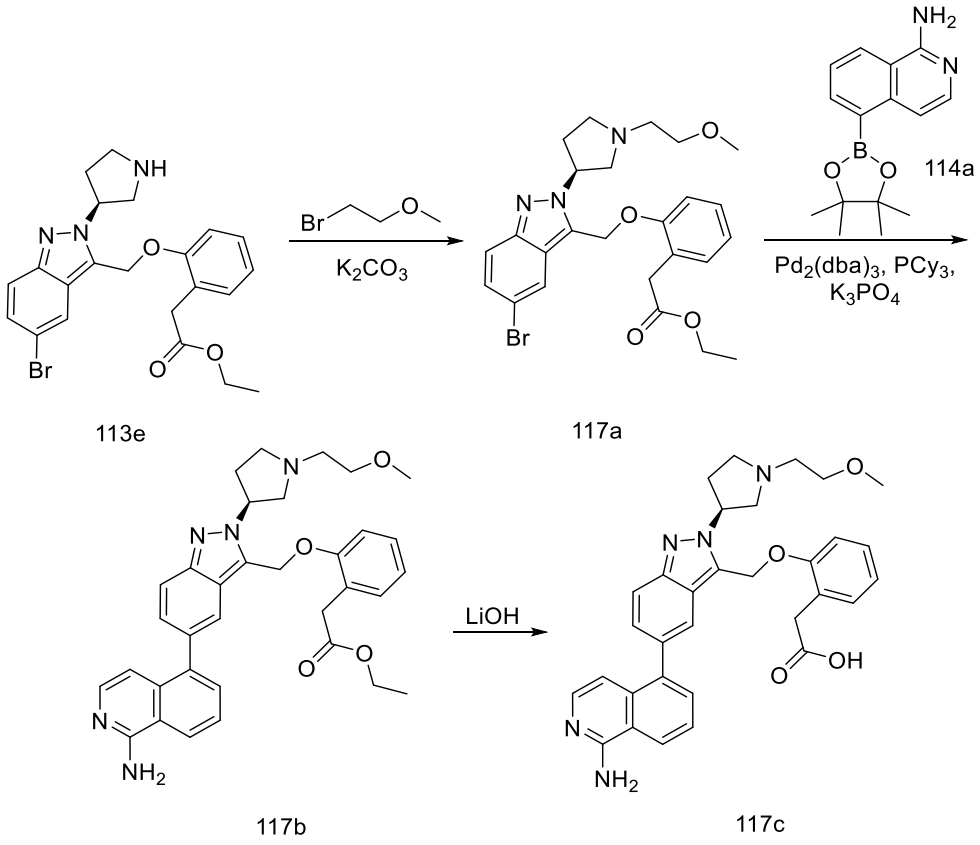
El compuesto **116a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de (S)- 2-(3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-il)acetato de *ter*-butilo (**114b**) (130 mg, 0,227 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (92 mg, 0,341 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,170 mL, 0,681 mmol), PCy_3 (25,5 mg, 0,091 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (41,6 mg, 0,045 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, (S)- 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-il)acetato de *ter*-butilo (**116a**) (86 mg, 59,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 636,3 (M+1).

Etapa 2, Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**116b**)

El compuesto **116b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)pirrolidin-1-il)acetato de *ter*-butilo (**116a**) (86 mg, 0,135 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (27,2 mg,

1,135 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**116b**) (31 mg, 24,75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,52 (brs, 2H, D_2O intercambiable), 9,36 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,09 – 7,95 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,02 – 6,92 (m, 1H), 5,87 – 5,59 (m, 3H), 4,45 – 4,20 (m, 2H), 4,11 – 3,84 (m, 2H), 3,79 – 3,60 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,79 – 2,63 (m, 1H), 2,48 – 2,36 (m, 1H); MS (ES+): 552,2 (M+1); (ES-): 550,1 (M-1).

Esquema 117



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**117c**)

Etapa 1: Preparación de (S)- 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**117a**)

El compuesto **117a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 106 a partir de (S)- 2-(2-((5-bromo-2-(pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113e**) (500 mg, 1,091 mmol) en ACN (10 mL) mediante el uso de 1-bromo-2-metoxietano (182 mg, 1,309 mmol) y K_2CO_3 (377 mg, 2,73 mmol)

para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, (S)- 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**117a**) (130 mg, 23,08 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 516,1 y 518,1 (M+1).

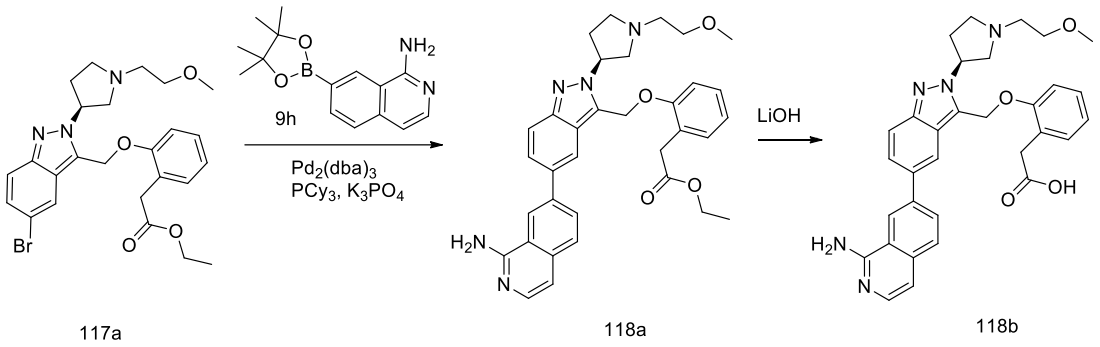
Etapa 2: Preparación de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**117b**)

El compuesto **117b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de (S)- 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**117a**) (130 mg, 0,252 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (102 mg, 0,378 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,189 mL, 0,755 mmol), PCy_3 (28,2 mg, 0,101 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (46,1 mg, 0,05 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**117b**) (78 mg, 53,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 580,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**117c**)

El compuesto **117c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**117b**) (78 mg, 0,135 mmol, 53,5 % de rendimiento) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (18,09 mg, 0,755 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**117c**) (30 mg, 21,60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,51 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 10,85 (d, *J* = 154,5 Hz, 1H), 9,28 (s, 2H), 8,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,02 – 6,92 (m, 2H), 5,83 – 5,56 (m, 3H), 4,31 – 3,92 (m, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,61 (d, *J* = 18,7 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,55 (s, 2H); MS (ES+) 552,3 (M+1); (ES-) 550,2 (M-1).

Esquema 118



117a 118a 118b

Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**118b**)

Etapa 1: Preparación de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**118a**)

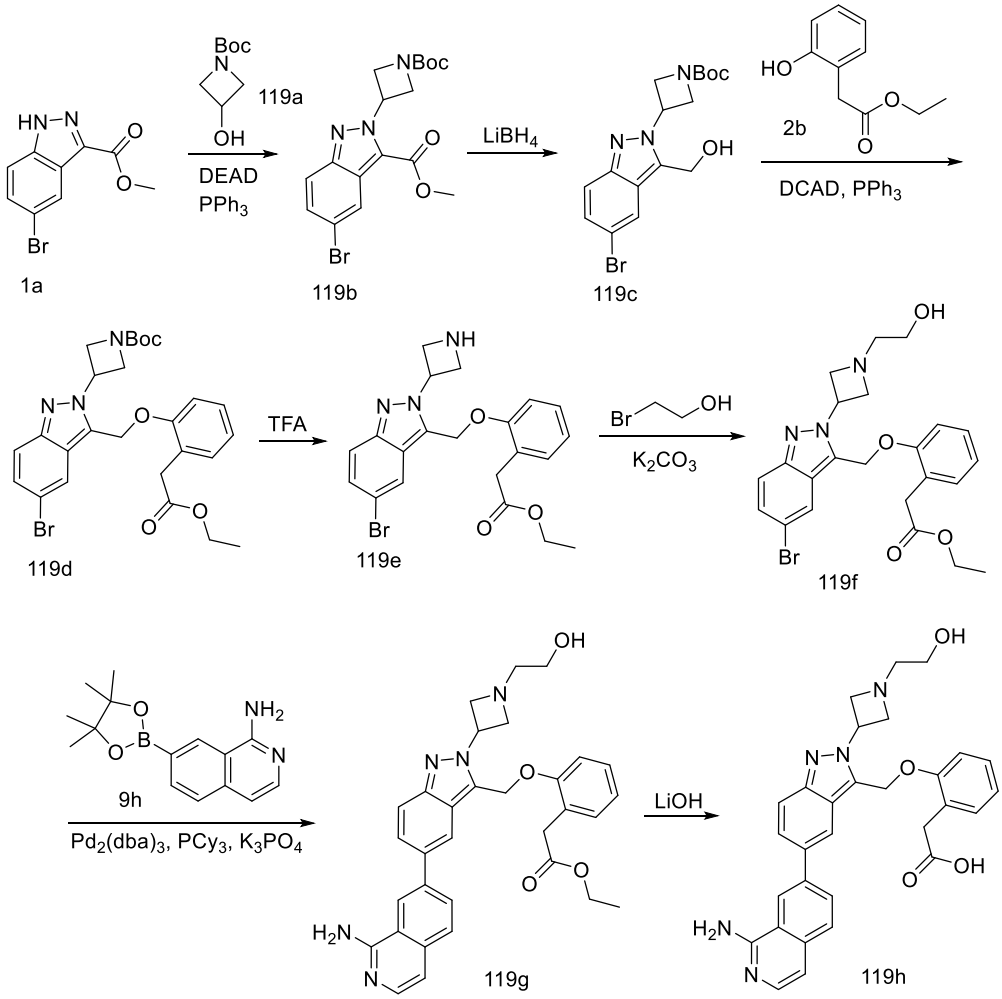
El compuesto **118a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de (S)- 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**117a**) (130mg, 0,252 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, relación 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (102 mg, 0,378 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,189 mL, 0,755 mmol), PCy_3 (28,2 mg, 0,101 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (46,1 mg, 0,050 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**118a**) (92 mg, 63,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 580,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**118b**)

El compuesto **118b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**118a**) (92 mg, 0,159 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (30,1 mg, 1,259 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**118b**) (46 mg, 33,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6+D2O) δ 8,96 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,43 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,04 – 6,94 (m, 1H), 5,87 – 5,58 (m, 3H), 4,26 – 3,89 (m, 2H), 3,82 – 3,69 (m, 6H), 3,51 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,50 – 2,37 (m, 2H); MS (ES+): 552,3 (M+1);

(ES-): 550,2 (M-1).

Esquema 119



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**119h**)

Etapa 1, Preparación de 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**119b**)

El compuesto **119b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del esquema 8 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (10 g, 39,2 mmol) en THF mediante el uso de DEAD (13,66 g, 78 mmol), PPh_3 (20,57 g, 78 mmol) y 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**119a**) (13,58 g, 78 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AR, 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**119b**) (12 g, 29,2 mmol, 74,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo;^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,22 - 6,09 (m, 1H), 4,48 - 4,27 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**119c**)

A una solución fría de 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**119b**) (6,4 g, 15,60 mmol) en THF (30 mL) se agregó $LiBH_4$ (4M en THF, 11,70 mL, 46,8 mmol) y MeOH (1,893 mL, 46,8 mmol) a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl (sat.) y se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método N, para obtener 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**119c**) (3 g, 50,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,68 - 5,57 (m, 1H), 5,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,42 - 4,22 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); MS (ES+): 404,0 y 406,0 (M+Na); (ES-): 416,0 y 418,0 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**119d**)

El compuesto **119d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**119c**) (3 g, 7,85 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,264 g, 8,63 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1,556 g, 8,63 mmol) y una solución de DCAD (3,17 g, 8,63 mmol) en DCM (20 mL) por goteo para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método K, 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**119d**) (3 g, 70,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 6,97 (td, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 5,74 - 5,61 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,48 - 4,25 (m, 4H), 3,79 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 544,1 y 546,2 (M+1); 566,1 y 568,1 (M+Na); (ES-): 542,1 y 544,1 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((2-(azetidin-3-il)-5-bromo-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119e**)

El compuesto **119e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del esquema 9 a partir de 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**119d**) (3 g, 5,51 mmol), en DCM (100 mL) mediante el uso de TFA (2,123 mL, 27,6 mmol) en DCM (20 mL) para obtener una

suspensión, que se filtró para eliminar el sólido, el filtrado se concentró y se purificó mediante el uso del método K, para obtener 2-(2-((2-(azetidin-3-il)-5-bromo-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119e**) (2 g, 4,50 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se mezcló con el sólido y se liofilizó con agua (que contenía 0,1 % de HCl) y ACN para obtener **119e** como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (d, *J* = 27,5 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,25 (td, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 2H), 6,98 (td, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 5,90 – 5,77 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,55 – 4,43 (m, 4H), 3,75 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119f**)

El compuesto **119f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 106 a partir de 2-(2-((2-(azetidin-3-il)-5-bromo-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119e**) (500 mg, 1,125 mmol) en ACN (10 mL) mediante el uso de 2-bromoetanol (169 mg, 1,350 mmol) y K_2CO_3 (389 mg, 2,81 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119f**) (180 mg, 32,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 488,1 y 490,0 (M+1).

Etapa 6: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119g**)

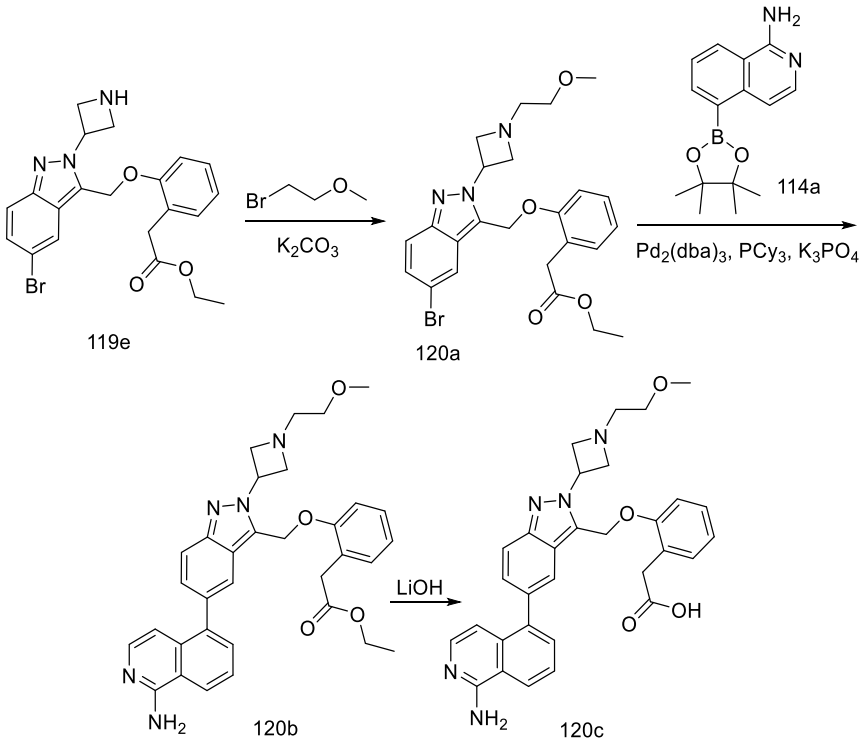
El compuesto **119g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119f**) (90 mg, 0,184 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (74,7 mg, 0,276 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,138 mL, 0,553 mmol), PCy_3 (20,67 mg, 0,074 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (33,8 mg, 0,037 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119g**) (52 mg, 51,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 552,3 (M+1).

Etapa 7: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**119h**)

El compuesto **119h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-

hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119g**) (52 mg, 0,094 mmol, 51,2 % de rendimiento) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (13,24 mg, 0,553 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**119h**) (20 mg, 20,73 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,62 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,05 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,10 – 7,98 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,05 – 6,94 (m, 1H), 5,94 – 5,75 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,37 – 5,24 (m, 1H, D_2O intercambiable), 4,91 – 4,58 (m, 4H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,61 – 3,47 (m, 4H); MS (ES+): 524,2 (M+1); (ES-): 522,2 (M-1).

Esquema 120



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**120c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120a**)

El compuesto **120a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 106 a partir de 2-(2-((2-(azetidin-3-il)-5-bromo-2H-indazol-3-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119e**) (500 mg, 1,125 mmol) en ACN (10 mL) mediante el uso de 1-bromo-2-metoxietano (188 mg, 1,350 mmol) y K_2CO_3 (389 mg, 2,81 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120a**) (260 mg, 46,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 4H), 7,04 – 6,91 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,47 – 5,35 (m, 1H), 3,89 – 3,76 (m, 4H), 3,64 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,38 – 3,35 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,70 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 502,1 y 504,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120b**)

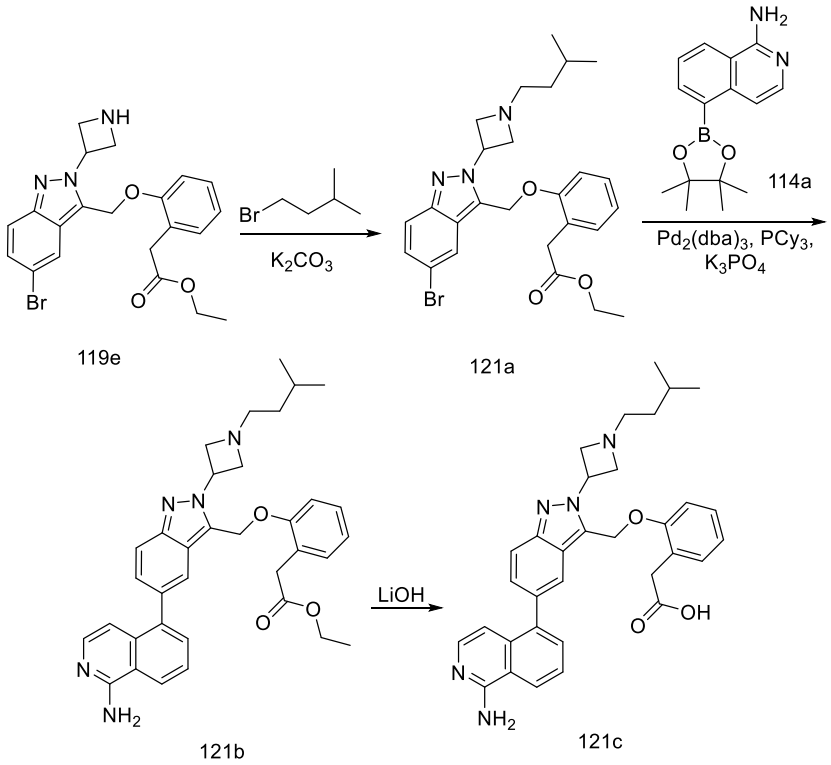
El compuesto **120b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120a**) (100mg, 0,199 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (81 mg, 0,299 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,149 mL, 0,597 mmol), PCy_3 (22,33 mg, 0,080 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (36,5 mg, 0,040 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120b**) (58 mg, 51,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**120c**)

El compuesto **120c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120b**) (58 mg, 0,103 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (14,30 mg, 0,597 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**120c**) (22 mg, 20,56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,58 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,02 (d, *J* = 64,0 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 9,35 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,11 – 8,02 (m, 1H), 8,00 – 7,93 (m, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 1H), 7,34 – 7,18 (m, 3H), 7,00 – 6,89 (m, 2H), 5,97 – 5,72 (m, 1H), 5,71 – 5,59 (m, 2H), 4,91 – 4,55 (m, 4H), 3,75 –

3,65 (m, 4H), 3,34 – 3,32 (m, 2H), 2,54 (s, 3H); MS (ES+): 538,3 (M+1); (ES-): 536,2 (M-1).

Esquema 121



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**121c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**121a**)

El compuesto **121a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 106 a partir de 2-(2-((2-(azetidin-3-il)-5-bromo-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119e**) (500 mg, 1,125 mmol) en ACN (10 mL) mediante el uso de 1-bromo-3-metilbutano (204 mg, 1,350 mmol) y K_2CO_3 (389 mg, 2,81 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, 2-(2-((5-bromo-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**121a**) (278 mg, 48,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 514,2 y 516,1 (M+1); (ES-): 512,1 y 524,1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**121b**)

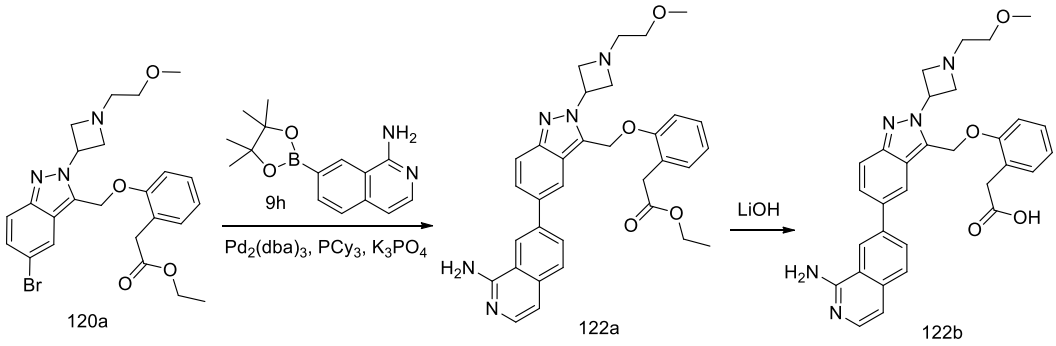
El compuesto **121b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**121a**) (135mg, 0,262 mmol) en dioxano/2-

MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (106 mg, 0,394 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,197 mL, 0,787 mmol), PCy_3 (29,4 mg, 0,105 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (48,1 mg, 0,052 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**121b**) (66 mg, 43,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 578,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**121c**)

El compuesto **121c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**121b**) (66mg, 0,114 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (18,85 mg, 0,787 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**121c**) (35 mg, 24,27 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,81 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,23 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,93 – 7,82 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,35 – 7,19 (m, 3H), 7,02 – 6,89 (m, 2H), 6,02 – 5,79 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,90 – 4,28 (m, 4H), 3,57 – 3,42 (m, 4H), 1,79 – 1,60 (m, 1H), 1,59 – 1,41 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 550,3 (M+1); (ES-): 548,2 (M-1).

Esquema 122



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**122b**)

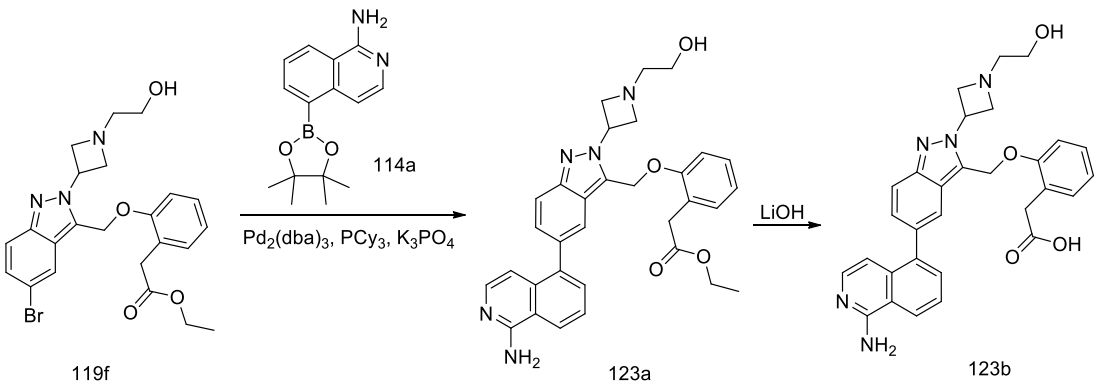
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**122a**)

El compuesto **122a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120a**) (100 mg, 0,199 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (53,8 mg, 0,199 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,149 mL, 0,597 mmol), PCy_3 (22,33 mg, 0,08 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (36,5 mg, 0,040 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**122a**) (54 mg, 48,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**122b**)

El compuesto **122b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**122a**) (54 mg, 0,095 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (14,3 mg, 0,597 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**122b**) (27 mg, 25,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,56 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,05 (m, 1H, D_2O intercambiable), 9,38 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,04 – 6,91 (m, 1H), 5,97 – 5,63 (m, 3H), 4,89 – 4,54 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,62 – 3,57 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,33 – 3,29 (m, 3H); MS (ES+) 538,2 (M+1); (ES-) 536,2 (M-1).

Esquema 123



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**123b**)

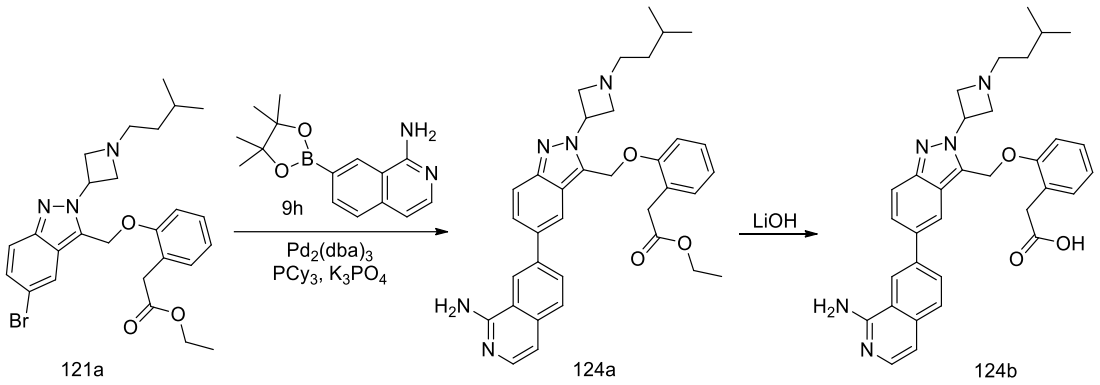
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**123a**)

El compuesto **123a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119f**) (90 mg, 0,184 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (74,7 mg, 0,276 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,138 mL, 0,553 mmol), PCy_3 (20,67 mg, 0,074 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (33,8 mg, 0,037 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**123a**) (53 mg, 052,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+) :552,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**123b**)

El compuesto **123b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**123a**) (53 mg, 0,096 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (13,24 mg, 0,553 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**123b**) (20 mg, 20,73 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,29 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 3H), 7,01 – 6,88 (m, 2H), 5,97 – 5,74 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,32 (s, 1H, D_2O intercambiable), 4,89 – 4,58 (m, 4H), 3,75 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,59 – 3,46 (m, 4H); MS (ES+) 524,3 (M+1), (ES-) 522,2 (M-1).

Esquema 124



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**124b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124a**)

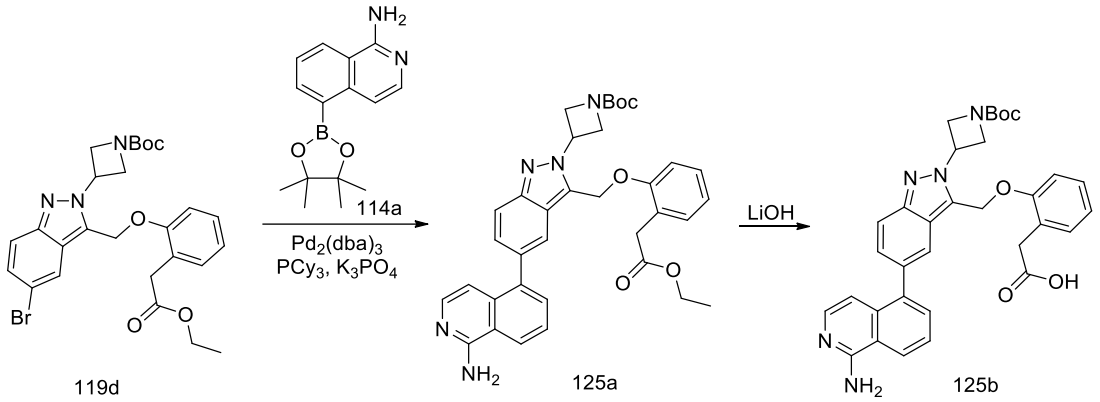
El compuesto **124a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**121a**) (135 mg, 0,262 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (106 mg, 0,394 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,197 mL, 0,787 mmol), PCy_3 (29,4 mg, 0,105 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (48,1 mg, 0,052 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124a**) (63 mg, 41,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 578,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**124b**)

El compuesto **124b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124a**) (63 mg, 0,109 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (18,85 mg, 0,787 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**124b**) (38 mg, 26,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,00 (d, *J* = 116,5 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 9,28 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,09 – 7,96 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H),

7,34 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 7,2, 3,7 Hz, 2H), 7,05 – 6,91 (m, 1H), 5,93 – 5,75 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,90 – 4,41 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 1,77 – 1,57 (m, 1H), 1,57 – 1,40 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 550,3 (M+1), (ES-): 548,3 (M-1).

Esquema 125



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**125b**)

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**125a**)

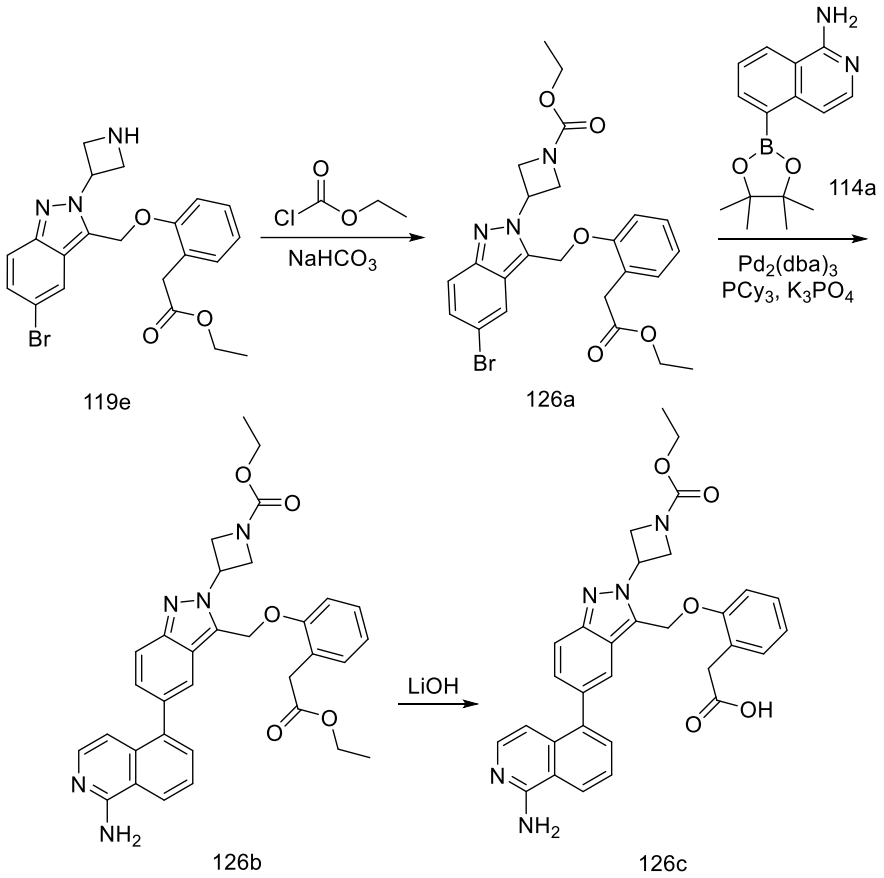
El compuesto **125a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**119d**) (340 mg, 0,624 mmol) en dioxano (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (253 mg, 0,937 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,468 mL, 1,873 mmol), PCy_3 (70,1 mg, 0,250 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (114 mg, 0,125 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**125a**) (182 mg, 48,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**125b**)

El compuesto **125b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**125a**) (182 mg, 0,299 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (44,9 mg, 1,873 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**125b**) (126 mg,

34,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,53 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,29 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,80 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,02 – 6,86 (m, 2H), 5,81 – 5,48 (m, 3H), 4,63 – 4,17 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+) 580,2 (M+1); (ES-) 578,2 (M-1).

Esquema 126



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(etoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**126c**)

Etapa 1: Preparación de 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de etilo (**126a**)

A una solución de 2-(2-((2-(azetidin-3-il)-5-bromo-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119e**) (450 mg, 1,013 mmol) en THF (3 mL) y agua (3 mL) se agregó bicarbonato de sodio (128 mg, 1,519 mmol) y cloroformato de etilo (0,145 mL, 1,519 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua y salmuera. La capa orgnánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante el

uso del método J para obtener 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de etilo (**126a**) (290 mg, 55,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,03 – 6,89 (m, 1H), 5,76 – 5,63 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,54 – 4,29 (m, 4H), 4,10 – 4,04 (m, 2H), 3,78 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,20 – 1,16 (m, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,7, 6,5 Hz, 3H); MS (ES+): 516,1 y 518,1 (M+1); (ES-): 514,0 y 516,1 (M-1).

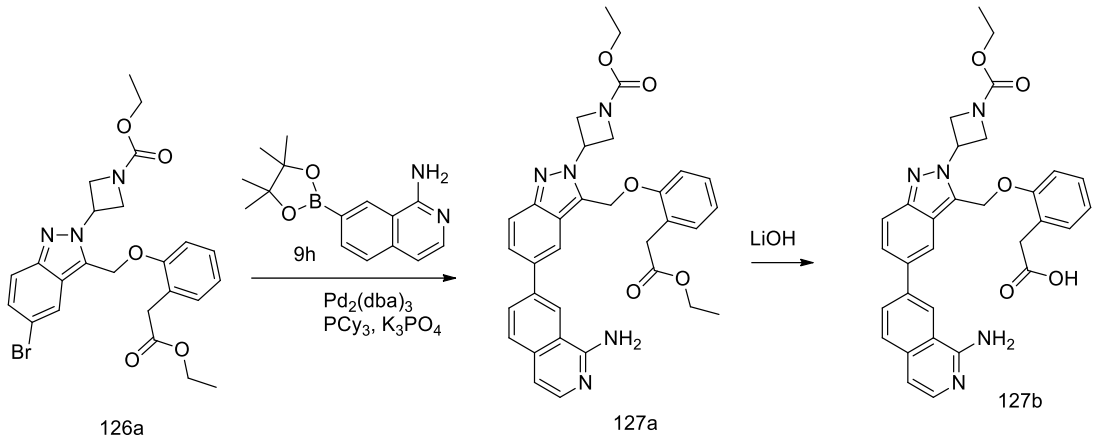
Etapa 2: Preparación de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de etilo (**126b**)

El compuesto **126b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de etilo (**126a**) (145 mg, 0,281 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (114 mg, 0,421 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,211 mL, 0,842 mmol), PCy_3 (23,62 mg, 0,084 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (51,4 mg, 0,056 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de etilo (**126b**) (70 mg, 43,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 580,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(etoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**126c**)

El compuesto **126c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de etilo (**126b**) (70 mg, 0,121 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (20,17 mg, 0,842 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(etoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**126c**) (32 mg, 20,66 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,27 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,05 – 6,86 (m, 2H), 5,79 – 5,67 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,64 – 4,31 (m, 4H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 552,2 (M +1); (ES-): 550,1 (M-1).

Esquema 127



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(etoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**127b**)

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de etilo (**127a**)

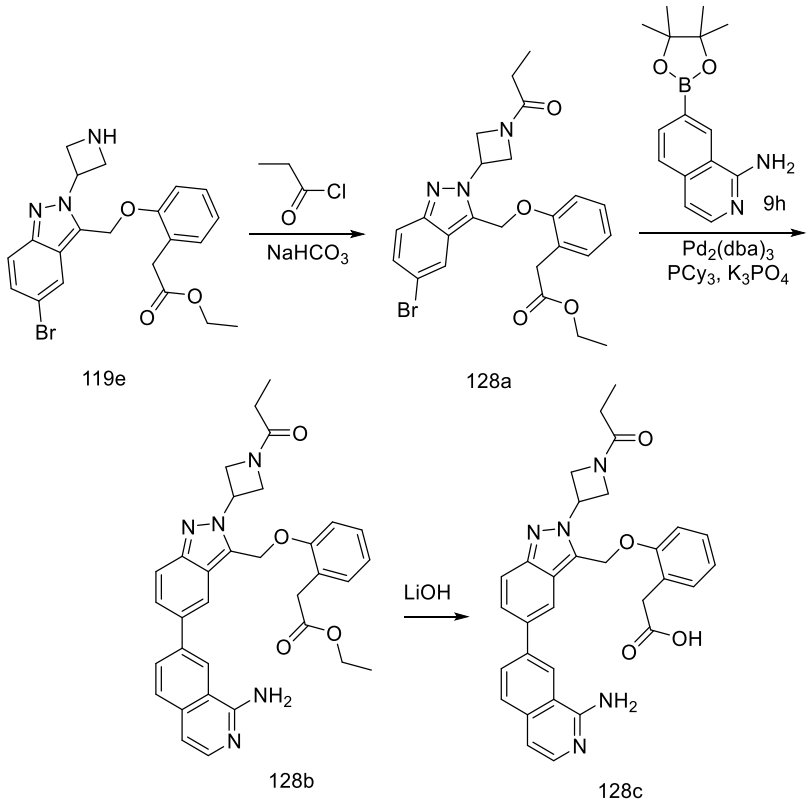
El compuesto **127a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de etilo (**126a**) (145 mg, 0,281 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (76 mg, 0,281 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,211 mL, 0,842 mmol), PCy_3 (23,62 mg, 0,084 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (51,4 mg, 0,056 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de etilo (**127a**) (69 mg, 42,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 580,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(etoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**127b**)

El compuesto **127b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)azetidin-1-carboxilato de etilo (**127a**) (69 mg, 0,119 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (20,17 mg, 0,842 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(etoxicarbonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**127b**) (24 mg, 15,50 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,50 – 8,42 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 – 7,88 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,31

– 7,20 (m, 2H), 7,03 – 6,92 (m, 1H), 5,81 – 5,61 (m, 3H), 4,62 – 4,46 (m, 2H), 4,46 – 4,31 (m, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 552,2 (M +1); (ES-) 550,1 (M -1).

Esquema 128



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**128c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128a**)

El compuesto **128a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del esquema 126 a partir de 2-(2-((2-(azetidin-3-il)-5-bromo-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119e**) (450 mg, 1,013 mmol) en THF (3 mL) y agua (3 mL) mediante el uso de $NaHCO_3$ (128 mg, 1,519 mmol) y cloruro de propionilo (141 mg, 1,519 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método J, 2-(2-((5-bromo-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128a**) (285 mg, 56,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 500,1 y 502,1 (M+1); (ES-): 498,0 y 500,0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128b**)

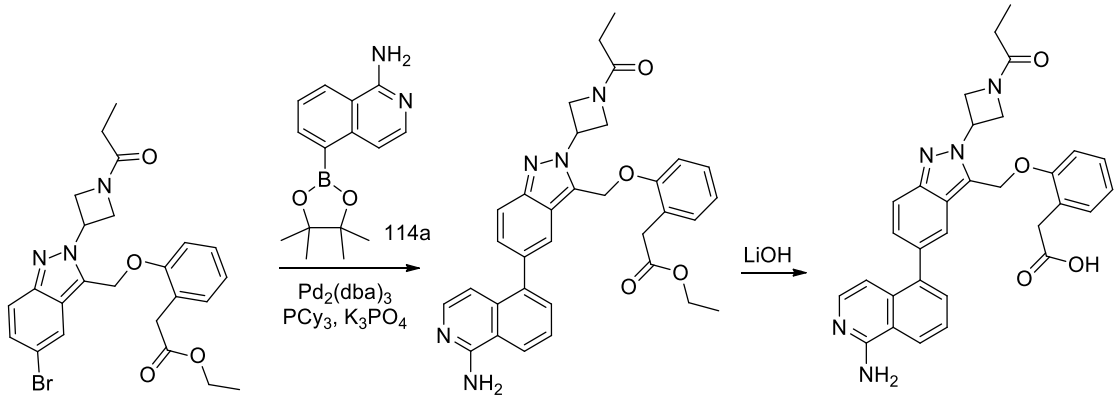
El compuesto **128b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128a**) (145 mg, 0,29 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (78 mg, 0,29 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,217 mL, 0,869 mmol), PCy_3 (24,38 mg, 0,087 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (53,1 mg, 0,058 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128b**) (68 mg, 41,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 564,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**128c**)

El compuesto **128c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128b**) (68 mg, 0,121 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (20,82 mg, 0,869 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**128c**) (33 mg, 21,26 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,02 – 7,88 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,05 – 6,93 (m, 1H), 5,83 - 5,54 (m, 3H), 4,70 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,65 – 4,54 (m, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,40 – 4,29 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,17 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 536,3 (M +1); (ES-): 534,1 (M -1).

Esquema 129



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-propionilazetidin-3-

il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**129b**)

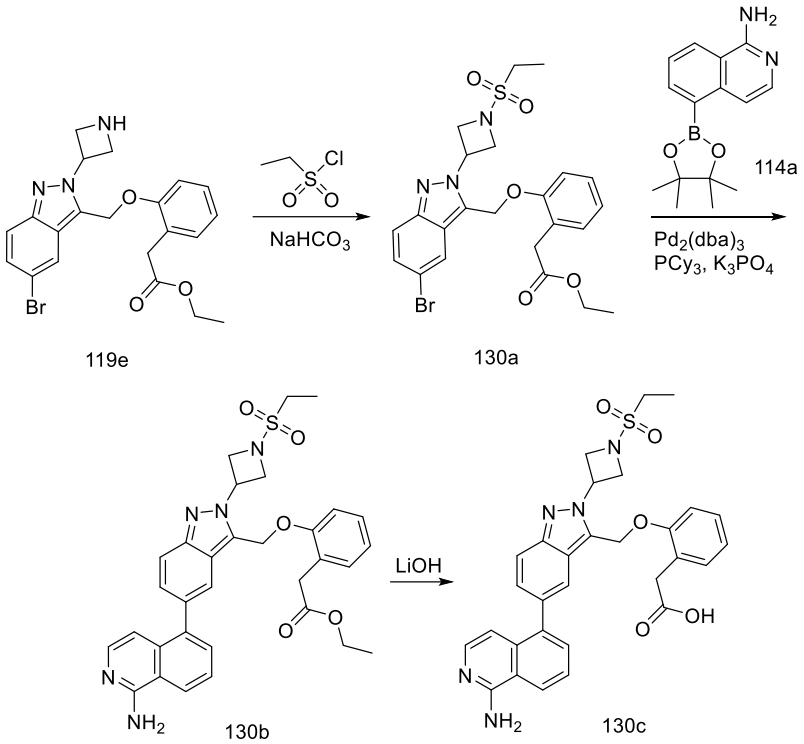
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**129a**)

El compuesto **129a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128a**) (145 mg, 0,290 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (117 mg, 0,435 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,217 mL, 0,869 mmol), PCy_3 (24,38 mg, 0,087 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (53,1 mg, 0,058 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**129a**) (66 mg, 40,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 564,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoq.uinolin-5-il)-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**129b**)

El compuesto **129b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**129a**) (66 mg, 0,117 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (20,82 mg, 0,869 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-propionilazetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**129b**) (7 mg, 4,51 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,93 – 7,81 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,02 – 6,89 (m, 2H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,71 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,66 – 4,55 (m, 1H), 4,46 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,31 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,18 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); MS (ES+) 536,2 (M +1); (ES-) 534,2 (M -1).

Esquema 130



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**130c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**130a**)

El compuesto **130a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del esquema 126 a partir de 2-(2-((2-(azetidin-3-il)-5-bromo-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119e**) (450 mg, 1,013 mmol) en THF (3 mL) y agua (3 mL) mediante el uso de $NaHCO_3$ (128 mg, 1,519 mmol) y cloruro de etansulfonilo (195 mg, 1,519 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método J, 2-(2-((5-bromo-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**130a**) (320 mg, 58,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 536,1 y 538,1 (M+1); (ES-): 534,0 y 536,0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**130b**)

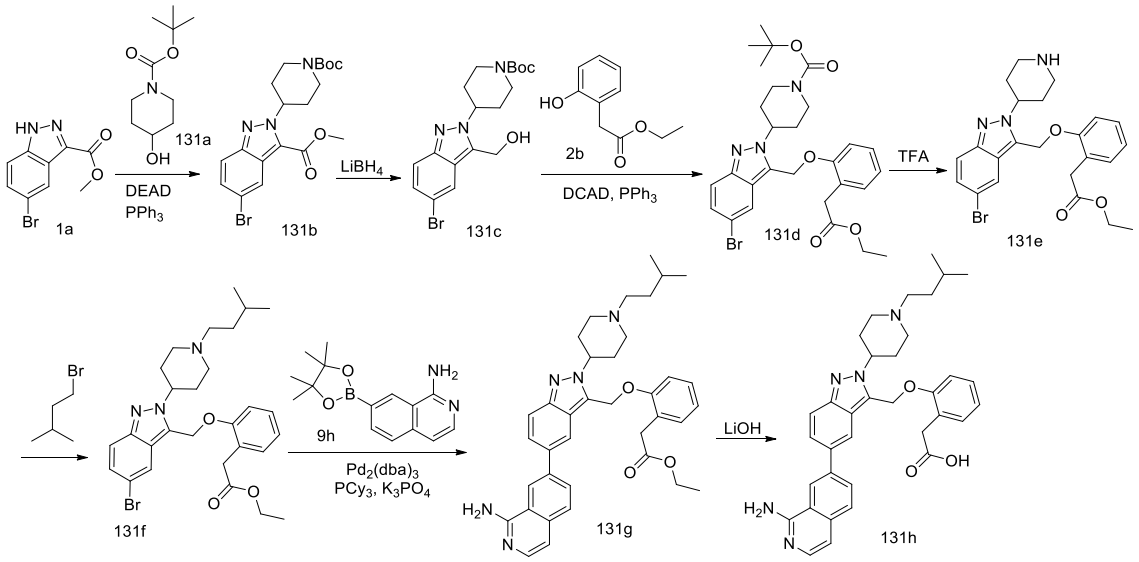
El compuesto **130b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**130a**) (150 mg, 0,280 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (113 mg, 0,419 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,21 mL, 0,839 mmol), PCy_3 (23,52 mg, 0,084 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (51,2 mg, 0,056 mmol) para

obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**130b**) (76 mg, 45,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 600,3 (M+1); (ES-): 598,2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**130c**)

El compuesto **130c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**130b**) (76 mg, 0,127 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (20,09 mg, 0,839 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**130c**) (37 mg, 23,15 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,39 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,24 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 5,84 – 5,71 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,64 – 4,50 (m, 2H), 4,41 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,32 – 3,26 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 572,2 (M +1); (ES-): 570,1 (M -1).

Esquema 131



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**131h**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2H-

indazol-3-carboxilato de metilo (**131b**)

El compuesto **131b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del esquema 8 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (9 g, 35,3 mmol) en THF mediante el uso de DEAD (9,83 g, 56,5 mmol), PPh_3 (14,81 g, 56,5 mmol) y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**131a**) (11,36 g, 56,5 mmol; CAS N.° 109384-19-2) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AR, 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**131b**) (12,75 g, 82 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,1, 0,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,72 - 5,55 (m, 1H), 4,13 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,07 - 2,81 (m, 2H), 2,13 - 1,88 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+): 460,0 y 462,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 4-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**131c**)

El compuesto **131c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 119 a partir de 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**131b**) (6g, 13,69 mmol) en THF (30 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (4M en THF, 10,27 mL, 41,1 mmol) y MeOH (1,661 mL, 41,1 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AR, 4-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**131c**) (5,5 g, 98 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,50 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,84 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 3,10 - 2,79 (m, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+): 410,1 y 412,1 (M+1); (ES-): 444,0 y 446,0 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de 4-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**131d**)

El compuesto **131d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 4-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**131c**) (5,5 g, 13,40 mmol) en DCM (100 mL), mediante el uso de PPh_3 (3,87 g, 14,75 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (2,66 g, 14,75 mmol) y una solución de DCAD (5,41 g, 14,75 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método K, 4-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**131d**) (3,9 g, 50,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 572,2 y 574,2 (M+1),

594,1 y 596,1 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-(piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131e**)

El compuesto **131e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del esquema 9 a partir de 4-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**131d**) (3,9 g, 6,81 mmol, 50,8 % de rendimiento) en DCM (30 mL) mediante el uso de TFA (10,33 mL, 134 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método O, 2-(2-((5-bromo-2-(piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131e**) (2,2 g, 34,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 472,1 y 474,1 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131f**)

El compuesto **131f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 106 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131e**) (500 mg, 1,058 mmol) en ACN (10 mL) mediante el uso de 1-bromo-3-metilbutano (192 mg, 1,270 mmol) y K_2CO_3 (366 mg, 2,65 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, 2-(2-((5-bromo-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131f**) (320 mg, 55,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 542,2 y 544,2 (M+1); (ES-): 540,1 y 542,1 (M-1).

Etapa 6: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131g**)

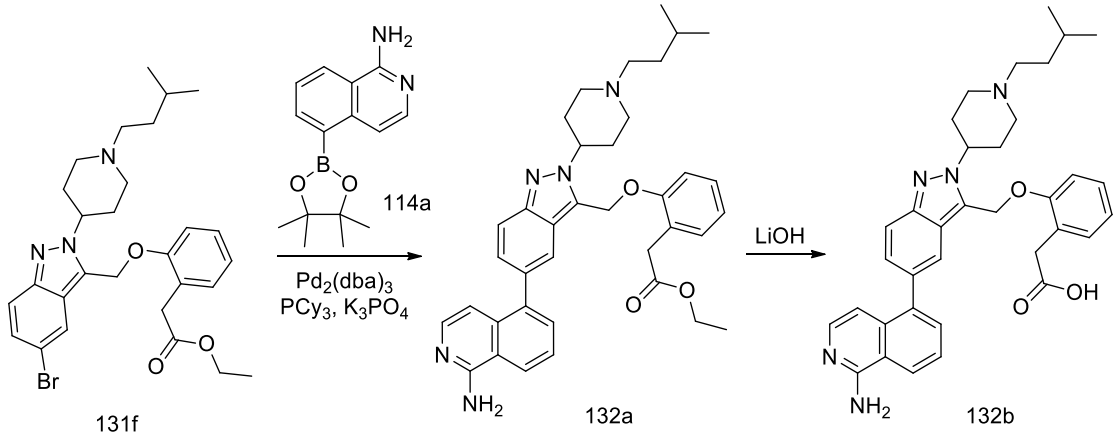
El compuesto **131g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131f**) (160mg, 0,295 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (120 mg, 0,442 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,221 mL, 0,885 mmol), PCy_3 (33,1 mg, 0,118 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (54,0 mg, 0,059 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131g**) (76 mg, 42,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 606,3 (M+1); (ES-): 604,3 (M-1).

Etapa 7: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**131h**)

El compuesto **131h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131g**) (76 mg, 0,125 mmol, 42,5 % de rendimiento) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (21,19 mg, 0,885 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**131h**) (36 mg, 21,13 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,47 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,73 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,30 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,05 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,05 – 6,93 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,05 – 4,84 (m, 1H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,27 – 3,00 (m, 4H), 2,79 – 2,61 (m, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 2H), 1,74 – 1,55 (m, 3H), 0,92 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H); MS (ES+): 578,3 (M+1); (ES-): 576,2 (M-1).

Esquema 132



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**132b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**132a**)

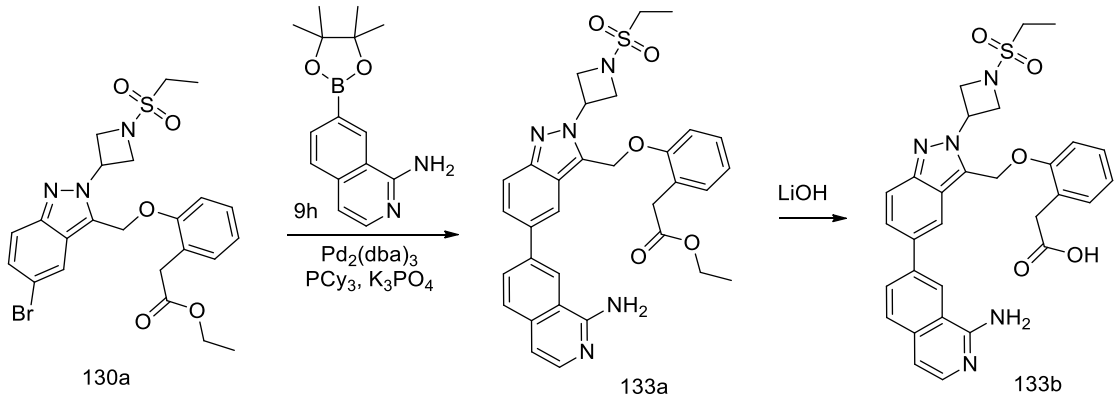
El compuesto **132a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131f**) (160 mg, 0,295 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (120 mg, 0,442 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,221 mL, 0,885 mmol), PCy_3 (33,1 mg, 0,118 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (54,0 mg, 0,059 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-

((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**132a**) (63 mg, 35,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 606,4 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**132b**)

El compuesto **132b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**132a**) (63 mg, 0,104 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (21,19 mg, 0,885 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**132b**) (15 mg, 8,80 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,55 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,89 – 7,79 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 5,05 – 4,89 (m, 1H), 3,75 – 3,59 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,24 – 2,99 (m, 4H), 2,78 – 2,62 (m, 2H), 2,32 – 2,18 (m, 2H), 1,75 – 1,55 (m, 3H), 0,93 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H); MS (ES+): 578,3 (M +1); (ES-): 576,3 (M-1).

Esquema 133



130a 133a 133b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**133b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**133a**)

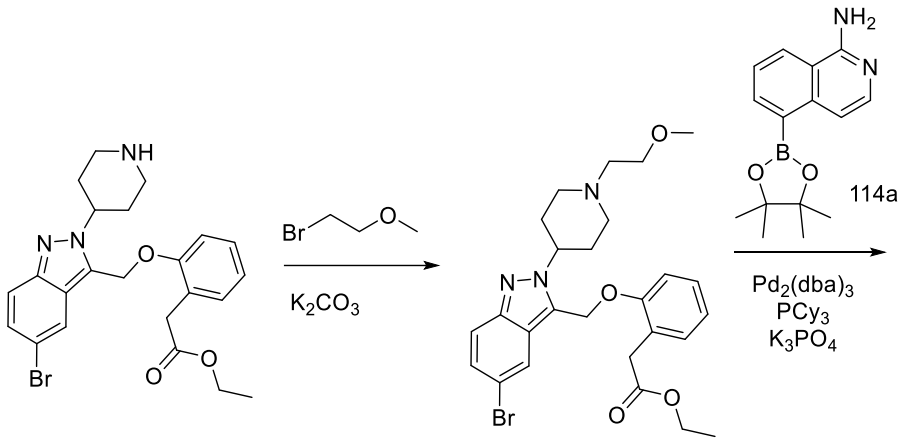
El compuesto **133a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**130a**) (135 mg, 0,252 mmol) en dioxano/2-

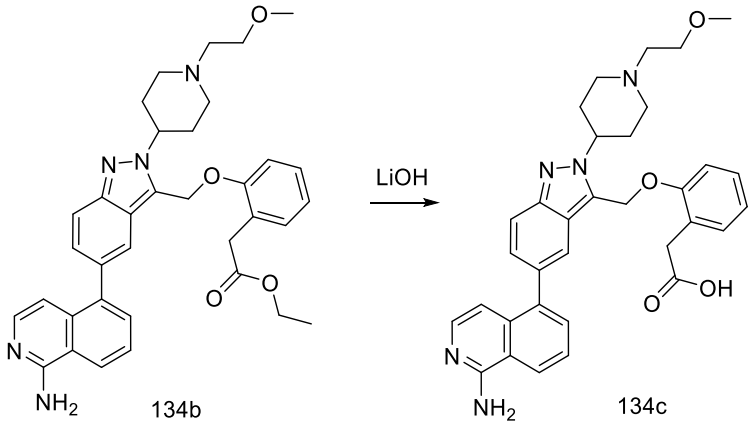
MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (68,0 mg, 0,252 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,189 mL, 0,755 mmol), PCy_3 (21,17 mg, 0,075 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (46,1 mg, 0,05 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**133a**) (58 mg, 38,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 600,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**133b**)

El compuesto **133b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**133a**) (58 mg, 0,097 mmol, 38,4 % de rendimiento) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (18,08 mg, 0,755 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**133b**) (17 mg, 11,82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,99 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,48 – 8,42 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,01-7,89 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,03 – 6,92 (m, 1H), 5,81 – 5,71 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,40 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 572,2 (M +1); (ES-): 570,1 (M-1).

Esquema 134





Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**134c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**134a**)

El compuesto **134a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 106 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131e**) (500 mg, 1,058 mmol) en DMF (6 mL) mediante el uso de 1-bromo-2-metoxietano (177 mg, 1,270 mmol) y K_2CO_3 (366 mg, 2,65 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**134a**) (96 mg, 17,10 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 530,2 y 532,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**134b**)

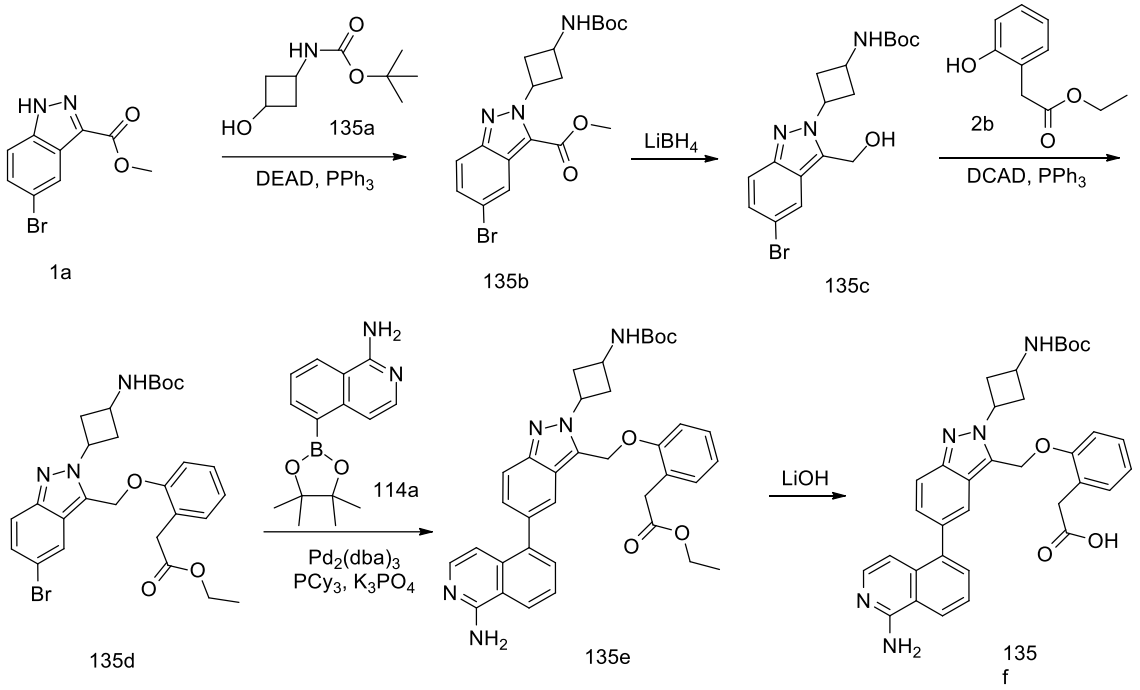
El compuesto **134b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2H-

indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**134a**) (96 mg, 0,181 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (73,3 mg, 0,271 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,136 mL, 0,543 mmol), PCy_3 (15,23 mg, 0,054 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (33,1 mg, 0,036 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**134b**) (65 mg, 60,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 594,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**134c**)

El compuesto **134c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**134b**) (65 mg, 0,109 mmol, 60,5 % de rendimiento) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (13,0 mg, 0,543 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**134c**) (18 mg, 17,58 % de rendimiento) como un sólido blanco, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,55 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,26 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,92 – 7,79 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,03 – 6,89 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 5,05 – 4,88 (m, 1H), 3,77 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,68 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,34 – 3,32 (m, 5H), 3,30 – 3,17 (m, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 2H); MS (ES+): 566,2; (ES-): 564,2 (M-1).

Esquema 135



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**135f**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**135b**)

El compuesto **135b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del esquema 8 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (8 g, 31,4 mmol) en THF mediante el uso de DEAD (10,92 g, 62,7 mmol), PPh_3 (16,45 g, 62,7 mmol), 3-hidroxiciclobutilcarbamato de *ter*-butilo (**135a**) (11,75 g, 62,7 mmol; CAS N.° 154748-63-7) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AR, 5-bromo-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**135b**) (10,5 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 446,1 y 448,0 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)ciclobutilcarbamato de *ter*-butilo (**135c**)

El compuesto **135c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 119 a partir de 5-bromo-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**135b**) (10,5 g, 24,75 mmol) en THF (100 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (4M en THF, 18,56 mL, 74,2 mmol) y MeOH (3,00 mL, 74,2 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AS, 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)ciclobutilcarbamato de *ter*-butilo (**135c**) (8 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 396,1 y 398,0

(M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135d**)

El compuesto **135d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)ciclobutilcarbamato de *ter*-butilo (**135c**) (6,5 g, 16,4 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de PPh_3 (4,73 g, 18,04 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (3,25 g, 18,04 mmol) y una solución de DCAD (6,63 g, 18,04 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método K, 2-(2-((5-bromo-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135d**) (6,1 g, 66,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 558,2 y 560,2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135e**)

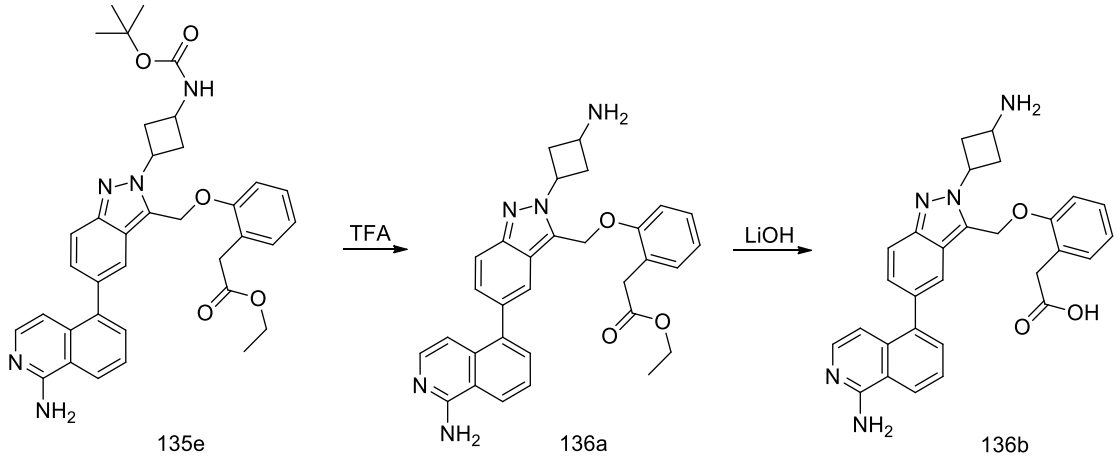
El compuesto **135e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135d**) (250 mg, 0,448 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (181 mg, 0,671 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,336 mL, 1,343 mmol), PCy_3 (50,2 mg, 0,179 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (82 mg, 0,090 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135e)** (168 mg, 60,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 622,3 (M+1).

Etapa 5, Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**135f**)

El compuesto **135f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135e)** (84 mg, 0,135 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (32,2 mg, 1,343 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**135f**) (41 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,22 (s, 2H, D_2O

intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,03 – 6,89 (m, 2H), 5,67 – 5,51 (m, 2H), 5,09 – 4,94 (m, 1H), 3,99 – 3,83 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,91 – 2,57 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+) 594,2 (M+1); (ES-) 592,2 (M-1).

Esquema 136



Preparación de ácido 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**136b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**136a**)

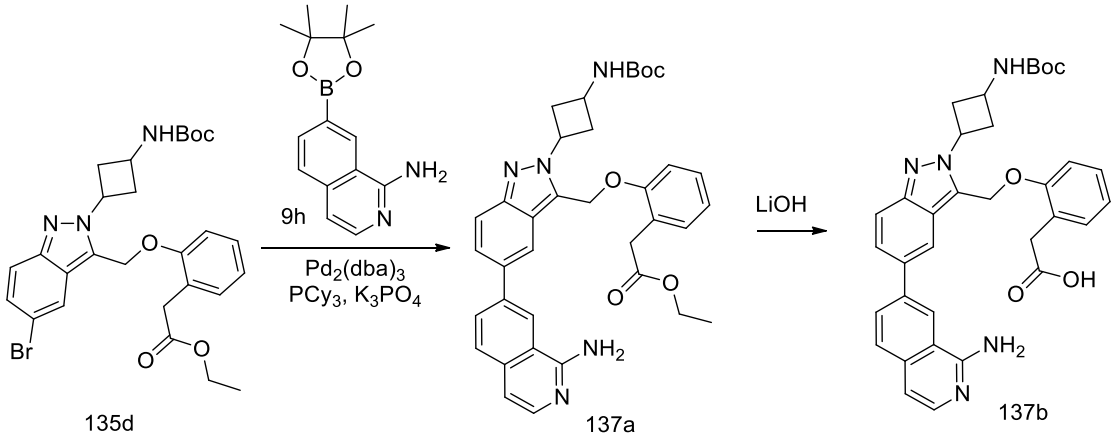
El compuesto **136a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del esquema 9 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135e**) (84 mg, 0,135 mmol) en DCM (4 mL) mediante el uso de TFA (0,104 mL, 1,351 mmol) para obtener, después del preparación 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**136a**) (68 mg, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo, y se usó sin modificaciones en la siguiente etapa; MS (ES+): 522,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**136b**)

El compuesto **136b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**136a**) (68 mg, 0,130 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (9,71 mg, 0,405 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2H-

indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**136b**) (42 mg, 63,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,74 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,43 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,70 – 8,55 (m, 3H, D_2O intercambiable), 8,06 – 7,90 (m, 2H), 7,90 – 7,79 (m, 2H), 7,74 – 7,62 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 5,60 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 5,28 – 5,13 (m, 1H), 3,75 – 3,59 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,01 – 2,82 (m, 4H); MS (ES+): 494,2 (M+1); (ES-): 492,1 (M-1).

Esquema 137



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**137b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**137a**)

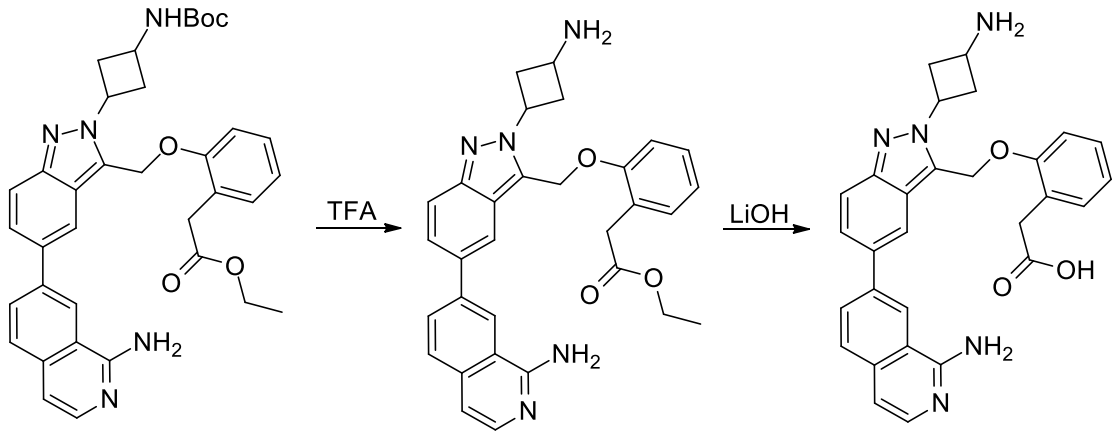
El compuesto **137a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135d**) (250 mg, 0,448 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (181 mg, 0,671 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,336 mL, 1,343 mmol), PCy_3 (37,7 mg, 0,134 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (82 mg, 0,09 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**137a**) (160 mg, 57,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 622,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**137b**)

El compuesto **137b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(3-(*ter*-

butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**137a**) (80 mg, 0,129 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (32,2 mg, 1,343 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**137b**) (43 mg, 16,18 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,99 (s, 1H), 8,50 – 8,41 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,94 – 7,82 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,03 – 6,90 (m, 1H), 5,69 – 5,57 (m, 2H), 5,42 – 5,32 (m, 1H), 5,07 – 4,91 (m, 1H), 4,57 – 4,45 (m, 1H), 3,99 – 3,83 (m, 1H), 3,51 – 3,47 (m, 2H), 2,85 – 2,60 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 594,3 (M +1); (ES-): 592,2 (M -1).

Esquema 138



Preparación de ácido 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**138b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138a**)

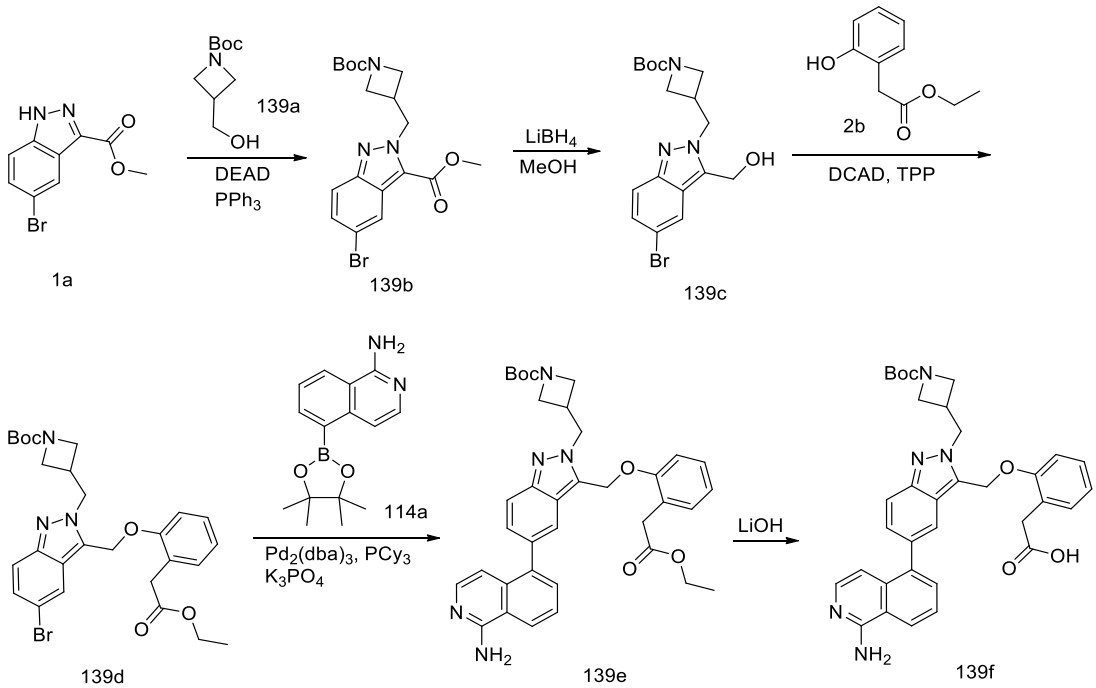
El compuesto **138a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del esquema 9 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**137a**) (80 mg, 0,129 mmol) en DCM (4 mL) mediante el uso de TFA (0,099 mL, 1,287 mmol) para obtener, después del preparación, 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138a**) (48 mg, 71,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 522,2 (M +1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-

7-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**138b**)

El compuesto **138b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138a**) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (9,24 mg, 0,386 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((2-(3-aminociclobutil)-5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**138b**) (27 mg, 42,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,85 – 13,35 (m, 1H, D_2O intercambiable), 9,91 – 9,17 (m, 1H, D_2O intercambiable), 9,16 – 9,07 (m, 1H), 8,63 – 8,54 (m, 3H, 2H D_2O intercambiable), 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,85 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,03 – 6,92 (m, 1H), 5,74 – 5,60 (m, 2H), 5,26 – 5,11 (m, 1H), 3,74 – 3,61 (m, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 2H), 3,00 – 2,83 (m, 4H); MS (ES+): 494,2 (M +1); (ES-): 492,2 (M-1).

Esquema 139



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**139f**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**139b**)

El compuesto **139b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del esquema 8 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (12

g, 47,0 mmol) en THF mediante el uso de DEAD (16,39 g, 94 mmol), PPh_3 (24,68 g, 94 mmol) y 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139a**) (17,62 g, 94 mmol; CAS N.° 142253-56-3) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AR, 5-bromo-2-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**139b**) (17 g, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,25 -3,08 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); MS (ES+): 424,1 y 426,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 3-((5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139c**)

El compuesto **139c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 119 a partir de 5-bromo-2-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**139b**) (17 g, 40,1 mmol) en THF (100 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (4M en THF, 30,1 mL, 120 mmol) y MeOH (4,86 mL, 120 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método X, 3-((5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139c**) (13,5 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,52 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 3,84 - 3,67 (m, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); MS (ES+): 396,1 y 398,1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 3-((5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139d**)

El compuesto **139d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 3-((5-bromo-3-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139c)** (10,5 g, 26,5 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de PPh_3 (7,64 g, 29,1 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (5,25 g, 29,1 mmol) y una solución de DCAD (10,70 g, 29,1 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método K, 3-((5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139d**) (10 g, 67,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 558,2 y 560,1 (M+1); (ES-): 556,1 y 558,1 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 3-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139e**)

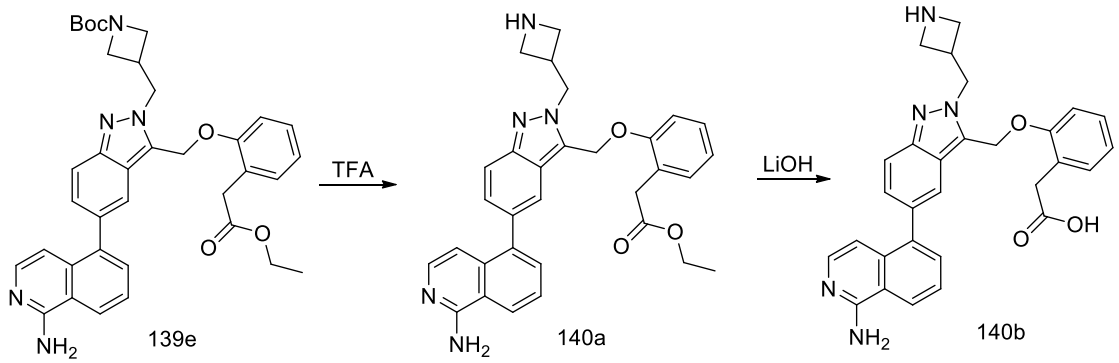
El compuesto **139e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

etapa 3 del esquema 112 a partir de 3-((5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139d**) (250 mg, 0,448 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (181 mg, 0,671 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,336 mL, 1,343 mmol), PCy_3 (50,2 mg, 0,179 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (82 mg, 0,090 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 3-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139e**) (152 mg, 54,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 622,3 (M +1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**139f**)

El compuesto **139f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 3-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139e**) (76 mg, 0,122 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (32,2 mg, 1,343 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**139f**) (44 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02 – 7,91 (m, 2H), 7,90 – 7,74 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,03 – 6,88 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,04 – 3,90 (m, 2H), 3,90 – 3,72 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,29 – 3,15 (m, 1H), 1,38 (s, 9H); MS (ES+): 594,3 (M+1); (ES-): 592,2 (M-1).

Esquema 140



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(azetidin-3-ilmetil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**140b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(azetidin-3-ilmetil)-

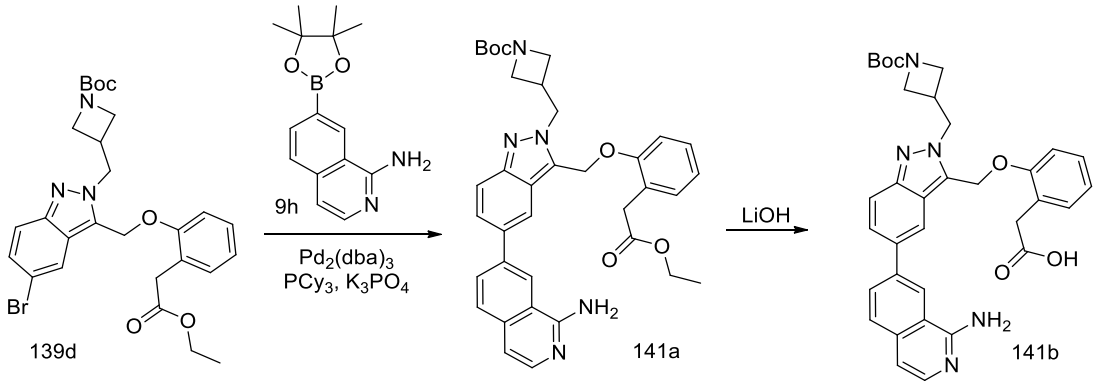
2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**140a**)

El compuesto **140a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del esquema 9 a partir de 3-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139e**) (76 mg, 0,122 mmol) en DCM (4 mL) mediante el uso de TFA (0,094 mL, 1,222 mmol) para obtener, después del preparación, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(azetidin-3-ilmetil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**140a**) (50 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 522,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(azetidin-3-ilmetil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**140b**)

El compuesto **140b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(azetidin-3-ilmetil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**140a**) (50 mg, 0,096 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (8,78 mg, 0,367 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-(azetidin-3-ilmetil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**140b**) (28 mg, 46,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,66 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,63 – 9,10 (m, 4H, D_2O intercambiable), 8,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 4,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,03 – 3,96 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,46 – 3,38 (m, 1H); MS (ES+): 494,2 (M +1); (ES-): 492,1 (M-1).

Esquema 141



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**141b**)

Etapa 1: Preparación de 3-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-

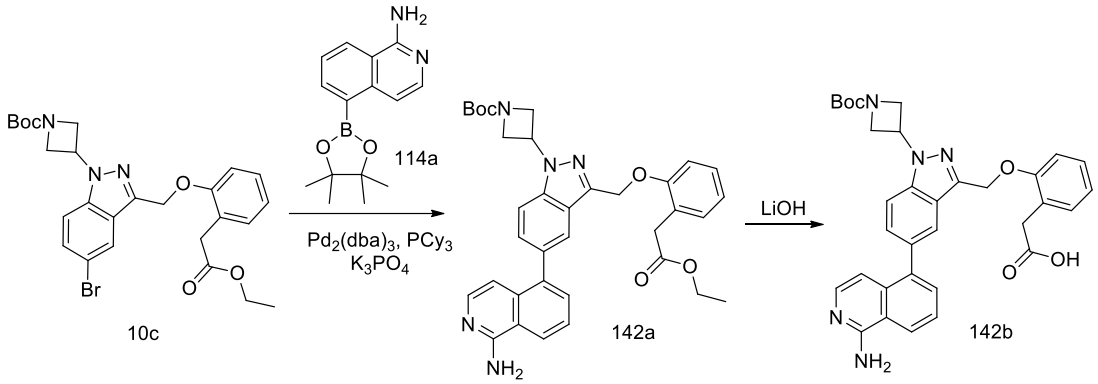
oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**141a**)

El compuesto **141a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 3-((5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**139d**) (250 mg, 0,448 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (181 mg, 0,671 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,336 mL, 1,343 mmol), PCy_3 (37,7 mg, 0,134 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (82 mg, 0,090 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 3-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**141a**) (188 mg, 67,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 622,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**141b**)

El compuesto **141b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 3-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2H-indazol-2-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**141a**) (188 mg, 0,302 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (32,2 mg, 1,343 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**141b**) (75 mg, 28,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,56 – 9,06 (m, 2H, D_2O intercambiable), 9,01 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,02 – 6,90 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,05 – 3,89 (m, 2H), 3,89 – 3,74 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,28 – 3,12 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); MS (ES+): 594,3 (M+1); (ES-): 592,2 (M-1).

Esquema 142



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**142b**)

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**142a**)

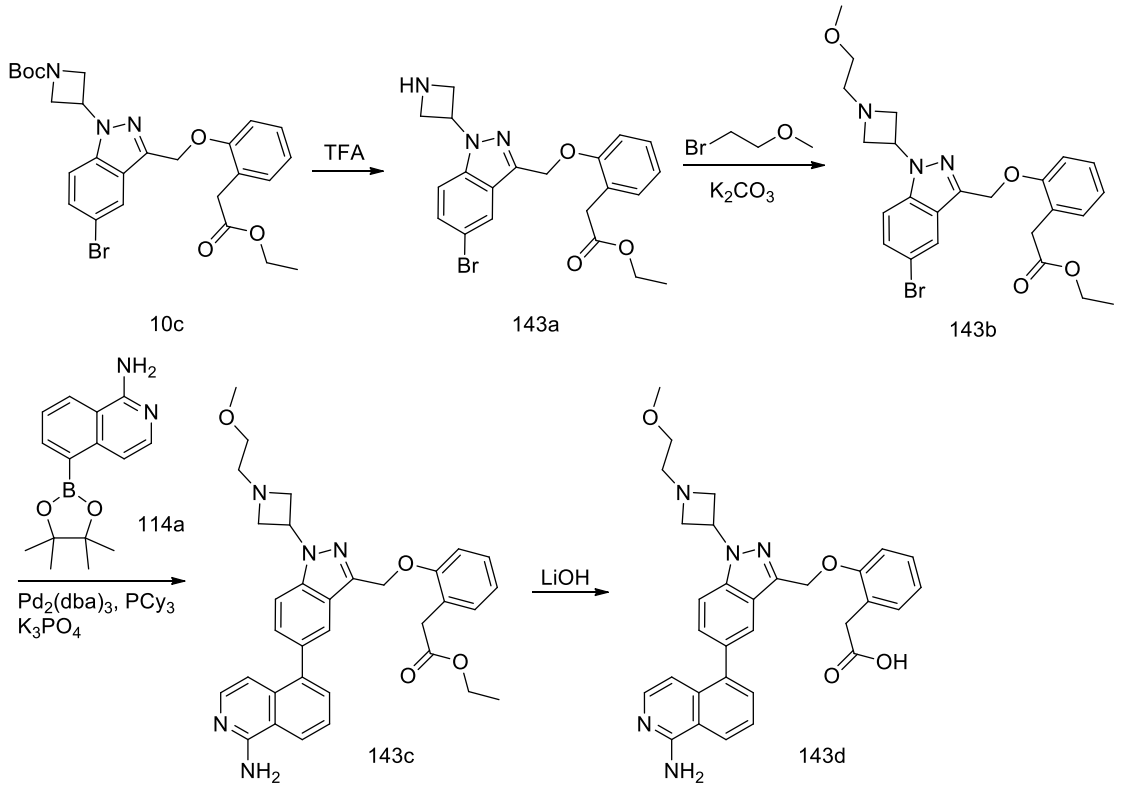
El compuesto **142a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**10c**) (250 mg, 0,459 mmol) en dioxano (4 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (186 mg, 0,689 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,344 mL, 1,378 mmol), PCy_3 (51,5 mg, 0,184 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (84 mg, 0,092 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**142a**) (120 mg, 43,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 608,3 (M +1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**142b**)

El compuesto **142b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**142a**) (120 mg, 0,197 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (33,0 mg, 1,378 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**142b**) (38 mg, 14,28 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 2H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,4 Hz,

1H), 6,99 – 6,86 (m, 2H), 5,86 – 5,72 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,52 - 4,38 (m, 2H), 4,38 – 4,20 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (ES+): 580,2 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1).

Esquema 143



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**143d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((1-(azetidin-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143a**)

El compuesto **143a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del esquema 9 a partir de 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**10c**) (1,8 g, 3,31 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de TFA (2,55 mL, 33,1 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AT, 2-(2-((1-(azetidin-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143a**) (1,3 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,96 - 5,79 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,56 - 4,38 (m, 4H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73,44; MS (ES+): 444,0 y 446,1 (M+1); (ES-): 442,0 y 444,0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-

indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143b**)

El compuesto **143b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 106 a partir de 2-(2-((1-(azetidin-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143a**) (430 mg, 0,968 mmol) en ACN (10 mL) mediante el uso de 1-bromo-2-metoxietano (202 mg, 1,452 mmol) y K_2CO_3 (669 mg, 4,84 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143b**) (280 mg, 57,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 502,1 y 504,1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143c**)

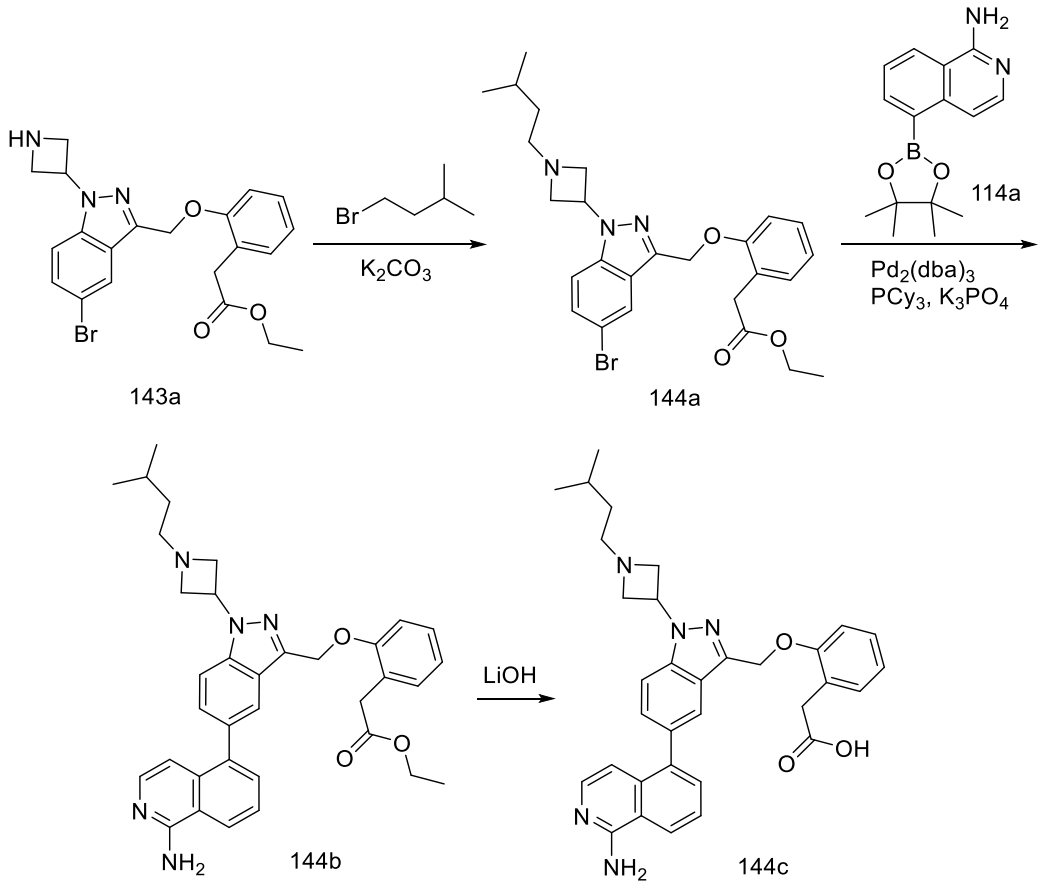
El compuesto **143c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143b**) (140 mg, 0,279 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (113 mg, 0,418 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,209 mL, 0,836 mmol), PCy_3 (31,3 mg, 0,111 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (51,0 mg, 0,056 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143c**) (58 mg, 36,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**143d**)

El compuesto **143d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143c**) (58 mg, 0,103 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (20,02 mg, 0,836 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**143d**) (5 mg, 3,34 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,66 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,18 (m, 1H, D_2O intercambiable), 9,37 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 – 7,93 (m, 2H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,71 – 7,63 (m, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,02 – 6,86 (m, 2H), 5,98 – 5,76 (m, 1H), 5,58 – 5,45 (m, 2H), 4,88 – 4,70 (m,

2H), 4,63 – 4,38 (m, 2H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,28 – 3,16 (m, 2H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,1 (M-1).

Esquema 144



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**144c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**144a**)

El compuesto **144a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 106 a partir de 2-(2-((1-(azetidin-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143a**) (430 mg, 0,968 mmol) en ACN (10 mL) mediante el uso de 1-bromo-3-metilbutano (219 mg, 1,452 mmol) y K_2CO_3 (669 mg, 4,84 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, 2-(2-((5-bromo-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**144a**) (346 mg, 69,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 514,1 y 516,2 (M+1).

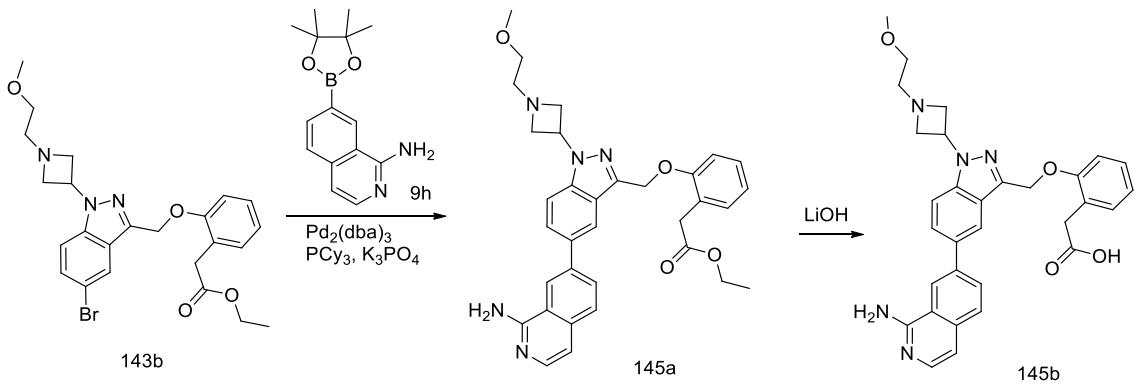
Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**144b**)

El compuesto **144b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**144a**) (160 mg, 0,311 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (126 mg, 0,467 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,233 mL, 0,933 mmol), PCy_3 (34,9 mg, 0,124 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (57,0 mg, 0,062 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**144b**) (63 mg, 35,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 578,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**144c**)

El compuesto **144c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**144b**) (63 mg, 0,109 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (22,34 mg, 0,933 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**144c**) (44 mg, 25,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,62 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,34 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 – 7,81 (m, 4H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 2H), 6,12 – 5,74 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,88 – 4,22 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,45 – 3,40 (m, 2H), 1,77 – 1,62 (m, 1H), 1,59 – 1,47 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 550,3 (M +1); (ES-): 548,2 (M -1).

Esquema 145



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**145b**)

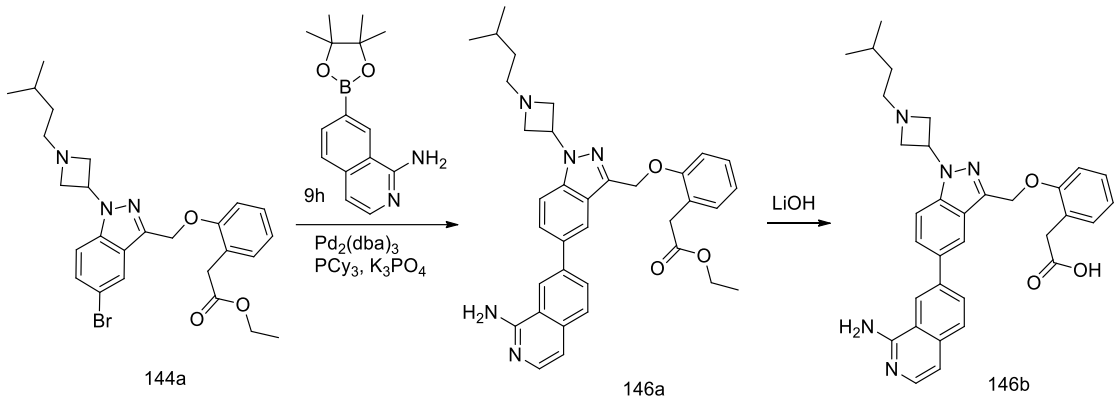
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**145a**)

El compuesto **145a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143b**) (140 mg, 0,279 mmol) en dioxano (4 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (75 mg, 0,279 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,209 mL, 0,836 mmol), PCy_3 (31,3 mg, 0,111 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (51,0 mg, 0,056 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**145a**) (52 mg, 33,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**145b**)

El compuesto **145b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**145a**) (52 mg, 0,092 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (20,02 mg, 0,836 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**145b**) (15 mg, 10,01 % de rendimiento) como un sólido blanco.; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,44 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,30 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,48 – 8,39 (m, 2H), 8,15 – 8,03 (m, 2H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 3H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 1H), 6,15 – 5,75 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,88 – 4,34 (m, 4H), 3,71 – 3,65 (m, 2H), 3,65 – 3,59 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,32 (s, 3H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,2 (M-1).

Esquema 146



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**146b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**146a**)

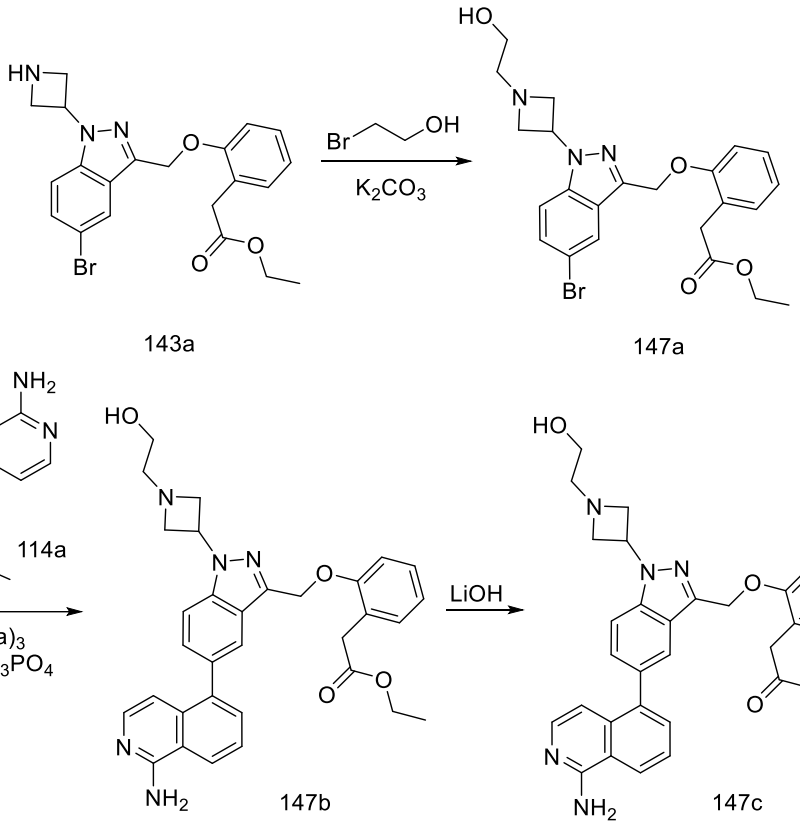
El compuesto **146a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**144a**) (160 mg, 0,311 mmol) en dioxano (4 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (84 mg, 0,311 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,233 mL, 0,933 mmol), PCy_3 (34,9 mg, 0,124 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (57,0 mg, 0,062 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**146a**) (63 mg, 35,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 578,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**146b**)

El compuesto **146b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**146a**) (63 mg, 0,109 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (22,34 mg, 0,933 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilazetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**146b**) (40 mg, 23,40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,44 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,58 – 10,58 (m, 1H, D_2O intercambiable), 9,28 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,04 (s, 1H), 8,48 – 8,37 (m, 2H), 8,17 – 8,01 (m, 2H), 7,97 – 7,86 (m, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,38 – 7,17 (m, 4H), 7,00 – 6,90 (m, 1H), 6,17 – 5,76 (m, 1H), 5,67 – 5,47 (m, 2H), 4,88 – 4,26 (m, 4H), 3,67 – 3,51

(m, 2H), 3,46 – 3,38 (m, 2H), 1,78 – 1,61 (m, 1H), 1,61 – 1,41 (m, 2H), 1,07 – 0,88 (m, 6H); MS (ES+): 550,3 (M +1); (ES-): 548,2 (M -1).

Esquema 147



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**147c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**147a**)

El compuesto **147a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 106 a partir de 2-(2-((1-(azetidin-3-il)-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**143a**) (430 mg, 0,968 mmol) en ACN (10 mL) mediante el uso de 2-bromoetanol (181 mg, 1,452 mmol) y K_2CO_3 (669 mg, 4,84 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método P, 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**147a**) (350 mg, 74,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 488,1 y 490,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**147b**)

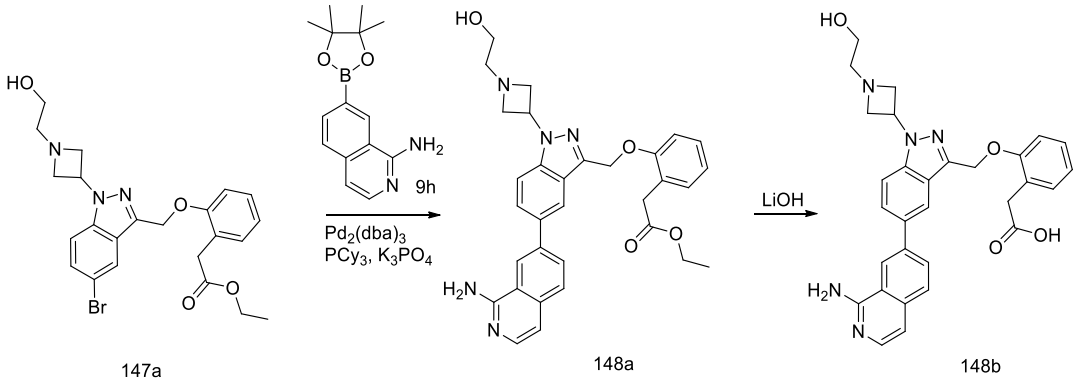
El compuesto **147b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-

indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**147a**) (160 mg, 0,328 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (133 mg, 0,491 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,246 mL, 0,983 mmol), PCy_3 (36,7 mg, 0,131 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (60,0 mg, 0,066 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**147b**) (68 mg, 37,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 552,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**147c**)

El compuesto **147c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**147b**) (68 mg, 0,123 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (23,54 mg, 0,983 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**147c**) (46 mg, 26,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,53 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 11,18 – 10,46 (m, 1H), 9,30 (s, 2H), 8,75 – 8,61 (m, 1H), 8,01 – 7,81 (m, 4H), 7,73 – 7,61 (m, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 6,99 – 6,86 (m, 2H), 6,15 – 5,77 (m, 1H), 5,66 – 5,45 (m, 2H), 5,45 – 5,17 (m, 1H), 4,96 – 4,29 (m, 4H), 3,82 – 3,67 (m, 2H), 3,60 – 3,46 (m, 4H); MS (ES+): 524,2 (M+1); (ES-): 522,1 (M-1).

Esquema 148



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**148b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-

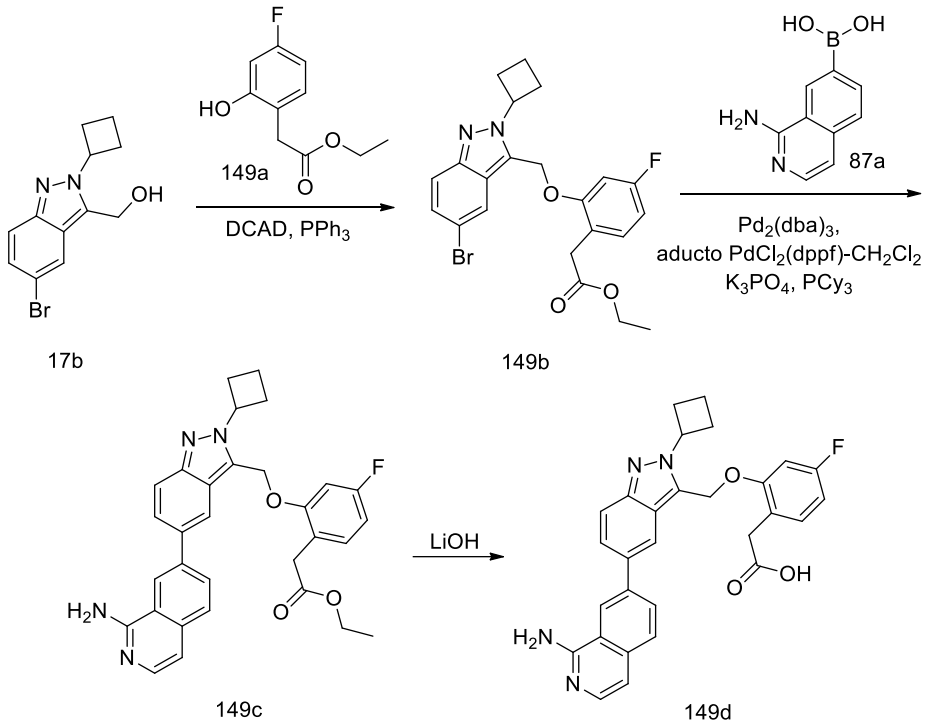
hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**148a**)

El compuesto **148a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**147a**) (160 mg, 0,328 mmol) en dioxano (4 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (89 mg, 0,328 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,246 mL, 0,983 mmol), PCy_3 (36,7 mg, 0,131 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (60,0 mg, 0,066 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método U, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**148a**) (54 mg, 29,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 552,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**148b**)

El compuesto **148b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**148a**) (54 mg, 0,098 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (23,54 mg, 0,983 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**148b**) (23 mg, 13,41 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,31 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,05 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,49 – 8,40 (m, 2H), 8,19 – 8,09 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,18 (m, 4H), 6,95 (td, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 6,10 – 5,75 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,43 – 5,26 (m, 1H, D_2O intercambiable), 4,91 – 4,41 (m, 4H), 3,81 – 3,64 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,54 – 3,46 (m, 2H); MS (ES+): 524,2 (M +1); (ES-): 522,2 (M -1).

Esquema 149



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**149d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**149b**)

El compuesto **149b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metanol (**17b**) (650 mg, 2,312 mmol) en DCM, mediante el uso de PPh_3 (667 mg, 2,54 mmol), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**149a**) (550 mg, 2,77 mmol; CAS N.° 1261751-44-3) y DCAD (934 mg, 2,54 mmol) en DCM (15 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AU, 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**149b**) (681 mg, 63,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 461,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**149c**)

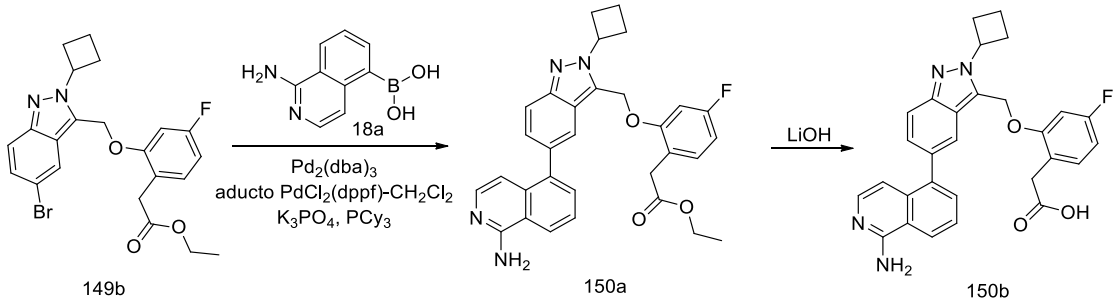
El compuesto **149c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**149b**) (340 mg, 0,737 mmol) en dioxano/THF (12 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (180 mg, 0,958 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,737 mL, 2,95 mmol), PCy_3 (41,3 mg, 0,147 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (67,5 mg, 0,074 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (60,2 mg, 0,074 mmol)

para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**149c**) (150 mg, 38,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 525,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**149d**)

El compuesto **149d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**149c**) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (36,0 mg, 0,858 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**149d**) (25,7 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,97 (s, 1H), 8,50 – 8,39 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,21 (m, 3H), 6,81 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,38 – 5,26 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,87 – 2,56 (m, 4H), 1,98 – 1,82 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,94; MS (ES+): 497,2 (M+1).

Esquema 150



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**150b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**150a**)

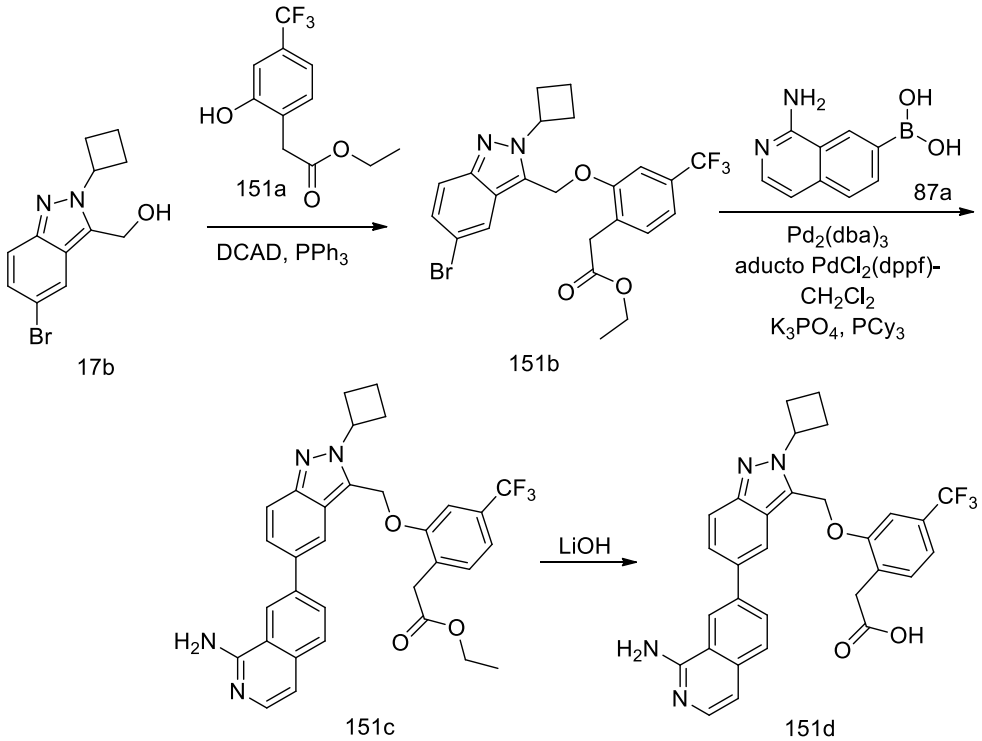
El compuesto **150a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**149b**) (340 mg, 0,737 mmol) en dioxano/THF (8 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (139 mg, 0,737 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,737 mL, 2,95 mmol), PCy_3 (41,3 mg, 0,147 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (67,5 mg, 0,074 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (60,2 mg, 0,074 mmol)

para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**150a**) (142 mg, 36,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 525,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**150b**)

El compuesto **150b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**150a**) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (34,1 mg, 0,812 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**150b**) (32,6 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,04 – 7,93 (m, 2H), 7,93 – 7,80 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,42 – 5,25 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,87 – 2,55 (m, 4H), 2,00 – 1,83 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,05; MS (ES+) 497,2 (M+1).

Esquema 151



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**151d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**151b**)

El compuesto **151b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metanol (**17b**) (650 mg, 2,312 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (667 mg, 2,54 mmol), 2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**151a**) (689 mg, 2,77 mmol) y una solución de DCAD (934 mg, 2,54 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AU, 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**151b**) (576 mg, 1,126 mmol, 48,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 511,0 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**151c**)

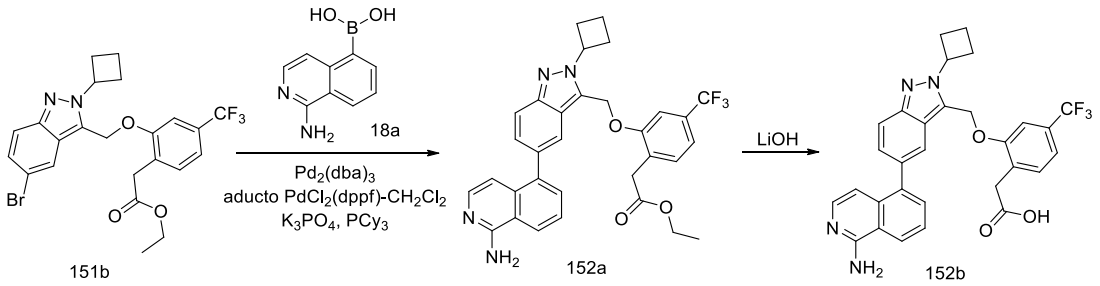
El compuesto **151c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**151b**) (235 mg, 0,460 mmol) en dioxano/THF (12 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (112 mg, 0,597 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,460 mL, 1,838 mmol), PCy_3 (25,8 mg, 0,092 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42,1 mg, 0,046 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (37,5 mg, 0,046 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**151c**) (62 mg, 23,48 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 575,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**151d**)

El compuesto **151d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**151c**) (62 mg, 0,108 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (13,58 mg, 0,324 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**151d**) (9,7 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,32 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,49 (s, 1H),

8,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 2H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,85 – 2,67 (m, 4H), 1,98 – 1,79 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -62,04; MS (ES+): 547,2 (M+1).

Esquema 152



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**152b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**152a**)

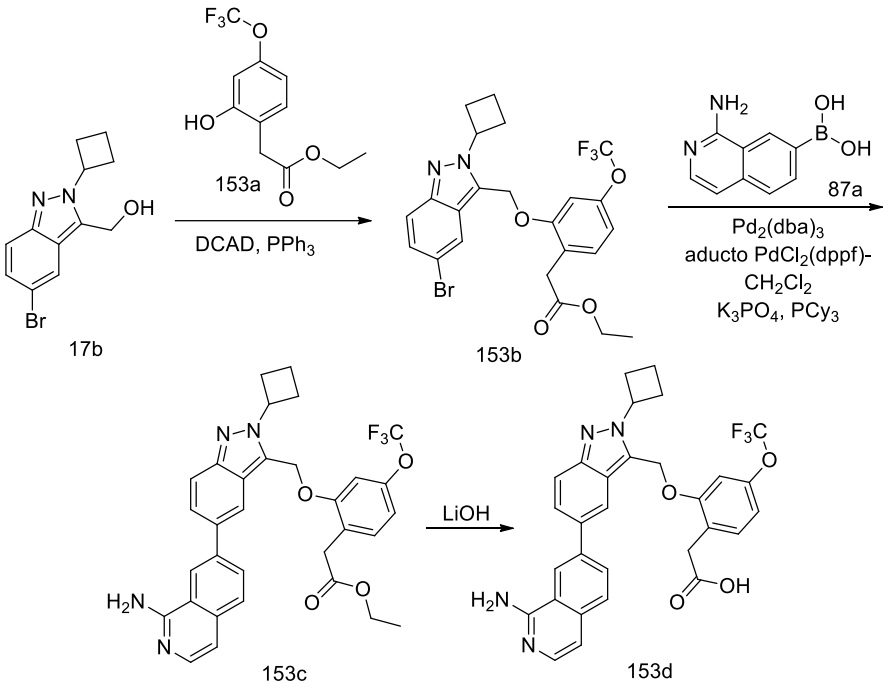
El compuesto **152a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**151b**) (235 mg, 0,460 mmol) en dioxano/THF (8 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (86 mg, 0,460 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,460 mL, 1,838 mmol), PCy_3 (25,8 mg, 0,092 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42,1 mg, 0,046 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (37,5 mg, 0,046 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**152a**) (73 mg, 27,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 575,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**152b**)

El compuesto **152b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**152a**) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (15,99 mg, 0,381 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**152b**) (13,2 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,33 (s, 1H,

D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,92 – 7,80 (m, 2H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,42 – 5,28 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,82 – 2,68 (m, 4H), 1,98 – 1,84 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60,71; MS (ES+): 547,2 (M+1).

Esquema 153



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (**153d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**153b**)

El compuesto **153b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metanol (**17b**) (1 g, 3,56 mmol) en DCM (40 mL) mediante el uso de PPh_3 (1,026 g, 3,91 mmol), 2-(2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**153a**) (1,128 g, 4,27 mmol) y una solución de DCAD (1,437 g, 3,91 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AV, 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**153b**) (925 mg, 49,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 527,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**153c**)

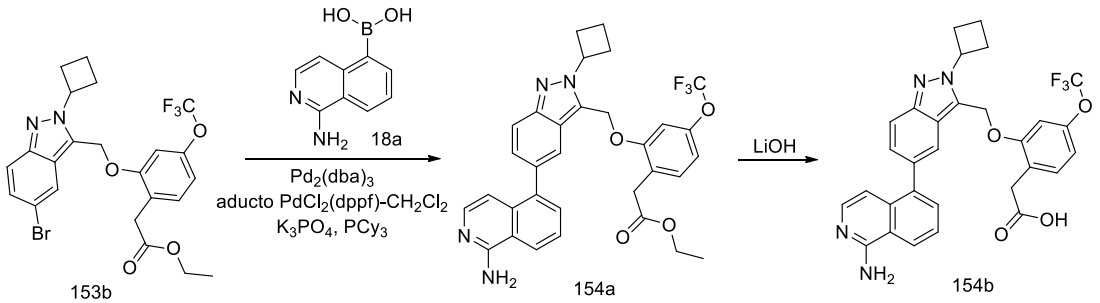
El compuesto **153c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**153b**) (250 mg, 0,474 mmol) en dioxano/THF (12 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (116 mg, 0,616 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,474 mL, 1,896 mmol), PCy_3 (26,6 mg, 0,095 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (43,4 mg, 0,047 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (38,7 mg, 0,047 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**153c**) (75 mg, 26,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 591,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (**153d**)

El compuesto **153d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**153c**) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (15,99 mg, 0,381 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (**153d**) (6,4 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 12,26 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,50 – 8,40 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,39 – 5,26 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,86 – 2,60 (m, 4H), 1,99 – 1,86 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56,54; MS (ES+): 563,2 (M+1).

Esquema 154



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (**154b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**154a**)

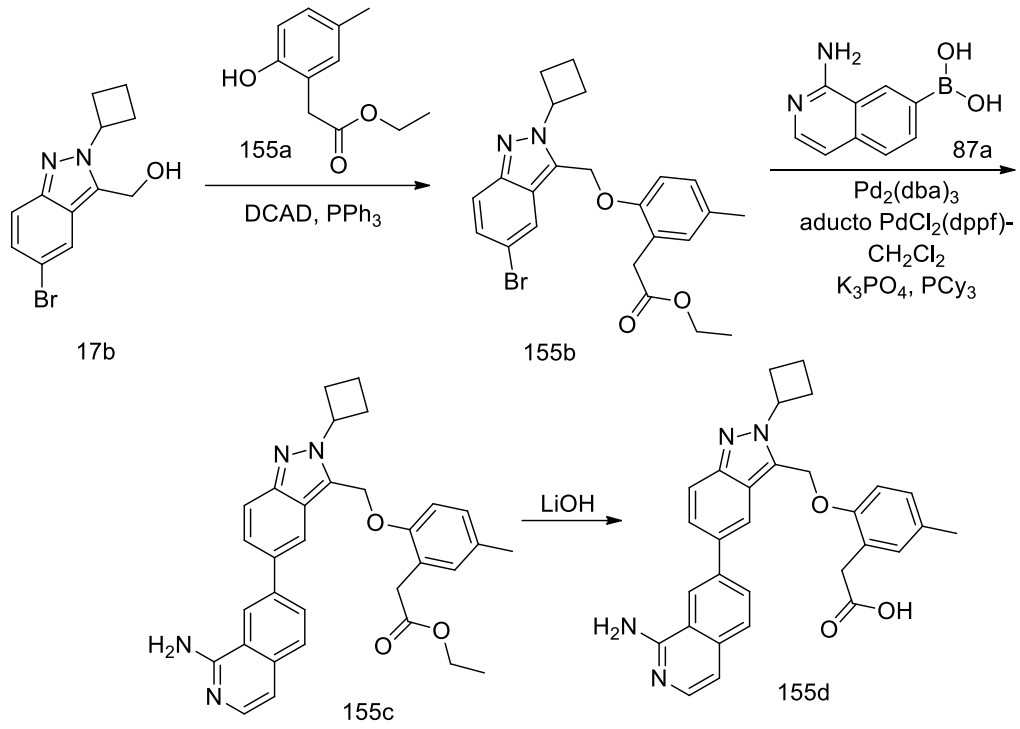
El compuesto **154a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**153b**) (250 mg, 0,474 mmol) en dioxano/THF (8 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (89 mg, 0,474 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,474 mL, 1,896 mmol), PCy_3 (26,6 mg, 0,095 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (43,4 mg, 0,047 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (38,7 mg, 0,047 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**154a**) (92 mg, 32,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 591,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (**154b**)

El compuesto **154b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**154a**) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (19,61 mg, 0,467 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (**154b**) (13,7 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 3H), 7,02 – 6,89 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 5,41 – 5,26 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,85 – 2,67 (m, 4H), 2,01 – 1,80 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56,64; MS (ES+): 563,2 (M+1).

Esquema 155



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**155d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**155b**)

El compuesto **155b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metanol (**17b**) (1 g, 3,56 mmol) en DCM (40 mL) mediante el uso de PPh_3 (1,026 g, 3,91 mmol), 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetato de etilo (**155a**) (0,829 g, 4,27 mmol; CAS N.° 41873-67-0) y una solución de DCAD (1,437 g, 3,91 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AV, 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**155b**) (725 mg, 44,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 457,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**155c**)

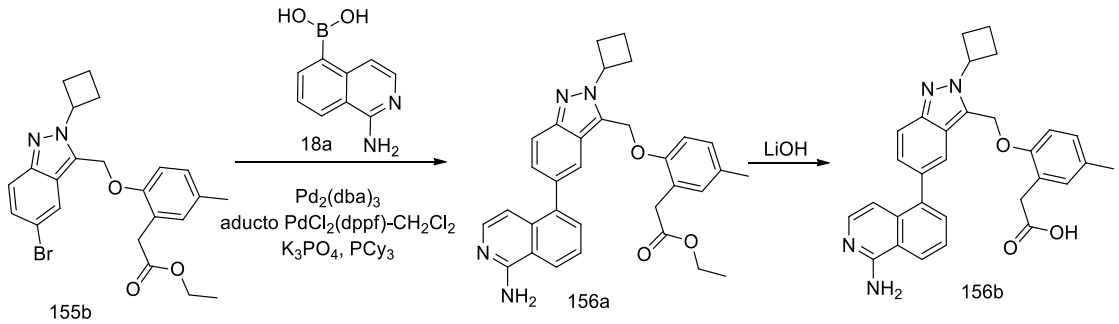
El compuesto **155c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**155b**) (250 mg, 0,547 mmol) en dioxano/THF (12 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (134 mg, 0,711 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,547 mL, 2,186 mmol), PCy_3 (30,7 mg, 0,109 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50,1 mg, 0,055 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (44,6 mg, 0,055 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE,

2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**155c**) (81 mg, 28,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 521,2 (M+1)

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**155d**)

El compuesto **155d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**155c**) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (19,59 mg, 0,467 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**155d**) (12,3 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,48 – 8,38 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,38 – 5,23 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,86 – 2,56 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,97 – 1,84 (m, 2H); MS (ES+): 493,2 (M+1).

Esquema 156



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**156b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**156a**)

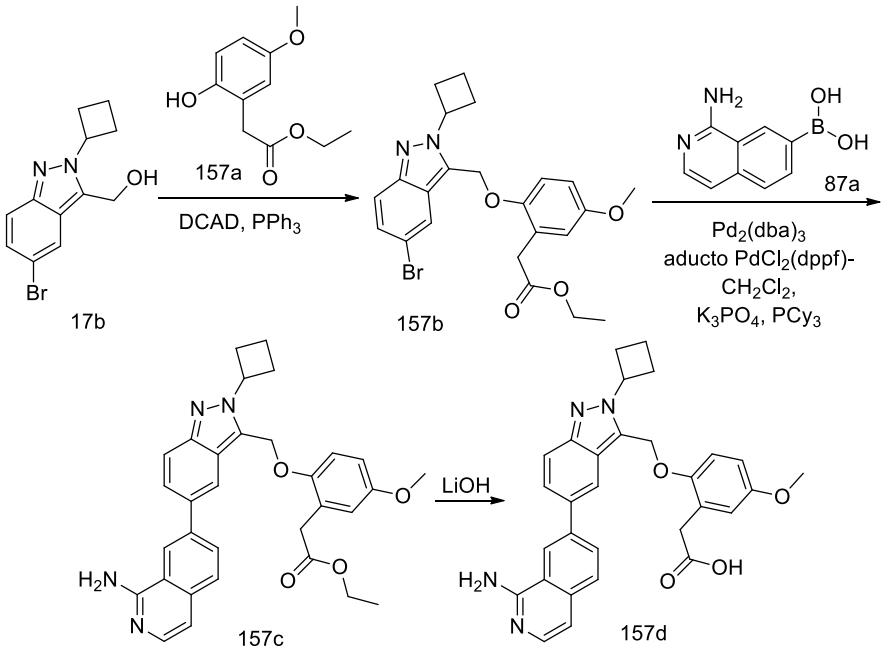
El compuesto **156a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**155b**) (210 mg, 0,459 mmol) en dioxano/THF (8 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a)** (86 mg, 0,459 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,459 mL, 1,837 mmol), PCy_3 (25,8 mg, 0,092 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42,0 mg, 0,046 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (37,5 mg, 0,046 mmol)

para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**156a**) (41 mg, 17,15 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 521,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**156b**)

El compuesto **156b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**156a**) (41 mg, 0,079 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (9,91 mg, 0,236 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**156b**) (7,2 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 13,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 2H), 7,92 – 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 7,04 – 6,95 (m, 2H), 5,58 y 5,54 (2s, 2H), 5,39 – 5,28 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,91 – 2,57 (m, 4H), 2,29 y 2,23 (2s, 3H), 1,99 – 1,86 (m, 2H); MS (ES+): 493,2 (M+1).

Esquema 157



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**157d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**157b**)

El compuesto **157b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metanol (**17b**) (650 mg, 2,312 mmol) en DCM (15 mL) mediante el uso de PPh_3 (667 mg, 2,54 mmol), 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetato de etilo (**157a**) (583 mg, 2,77 mmol) y una solución de DCAD (934 mg, 2,54 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AU, 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**157b**) (687 mg, 62,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 473,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**157c**)

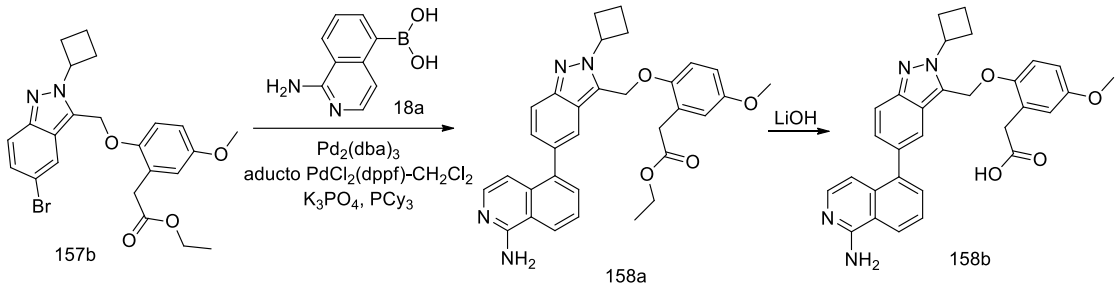
El compuesto **157c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**157b**) (200 mg, 0,423 mmol) en dioxano/THF (12 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (103 mg, 0,549 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,423 mL, 1,690 mmol), PCy_3 (23,70 mg, 0,085 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,7 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,5 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**157c**) (43 mg, 18,97 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 537,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**157d**)

El compuesto **157d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**157c**) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (10,09 mg, 0,24 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**157d**) (3,2 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 1H, D2O intercambiable), 8,96 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 1H), 7,27 (dd, *J* = 13,2, 7,7 Hz, 2H), 6,92 – 6,82 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 5,37 – 5,27

(m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,86 – 2,58 (m, 4H), 1,97 – 1,86 (m, 2H); MS (ES+): 509,2 (M+1).

Esquema 158



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**158b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**158a**)

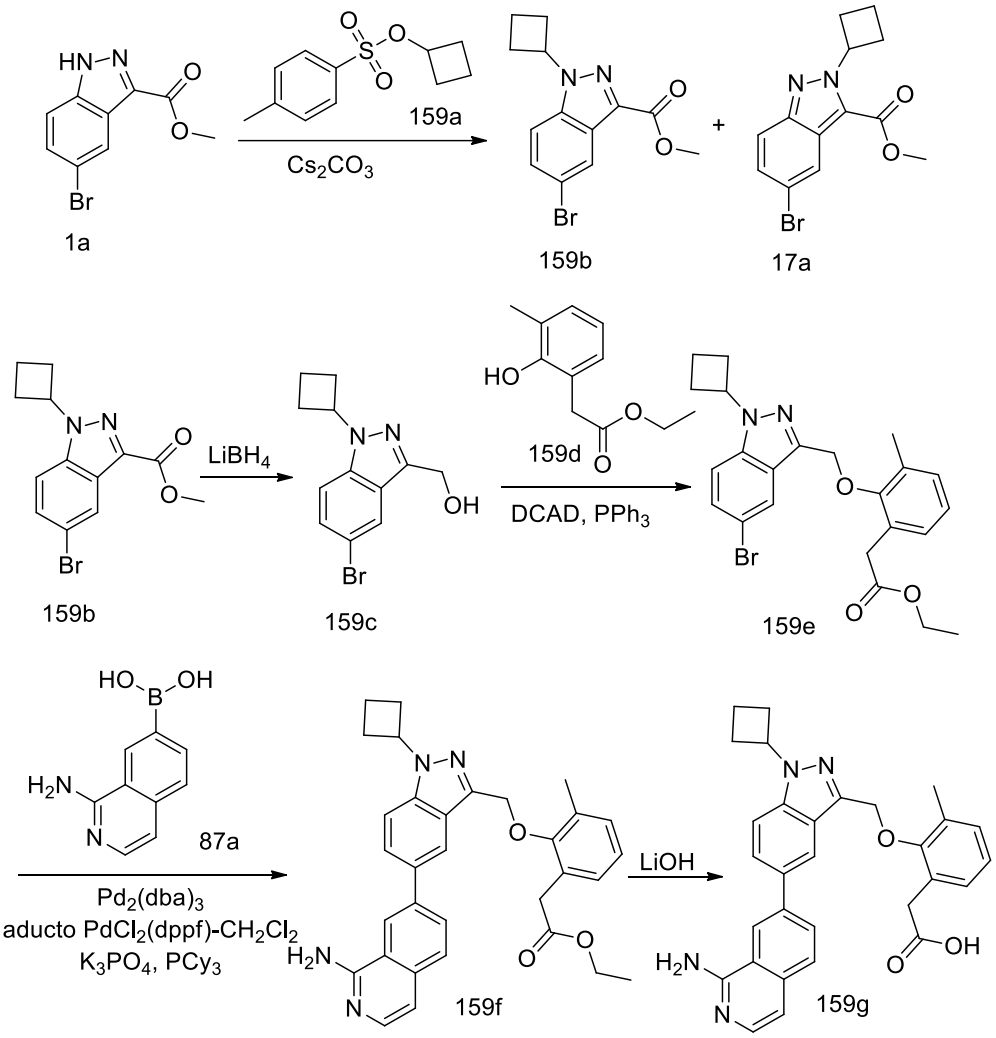
El compuesto **158a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**157b**) (200 mg, 0,423 mmol) en dioxano/THF (8 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (79 mg, 0,423 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,423 mL, 1,690 mmol), PCy_3 (23,70 mg, 0,085 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,7 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,5 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**158a**) (47 mg, 20,73 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 537,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**158b**)

El compuesto **158b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**158a**) (47 mg, 0,088 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (11,03 mg, 0,263 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-2H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**158b**) (5,2 mg, 11,67 % de rendimiento) como un sólido color tostado claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 – 7,79 (m, 4H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J =

9,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,44 – 5,30 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,91 – 2,56 (m, 4H), 2,00 – 1,87 (m, 2H); MS (ES+): 509,2 (M+1); MS (ES-): 507,1 (M-1).

Esquema 159



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acético (**159g**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**159b**)

El compuesto **159b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (12,08 g, 47,3 mmol) en DMF (240 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (30,9 g, 95 mmol) y 4-metilbencensulfonato de ciclobutilo (**159a**) (15 g, 66,3 mmol, preparado a partir de ciclobutanol mediante el uso de DMAP, TEA y cloruro de *p*-toluensulfonilo como se describe en la etapa 1 del esquema 86) para obtener, después del preparación y la

purificación mediante el uso del método A, 5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**159b**) (2,0 g, 13,66 % de rendimiento) como un sólido blanco y 5-bromo-2-ciclobutil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**17a**) como un sólido blanco; MS (ES+): 331,0 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**)

El compuesto **159c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 119 a partir de 5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**159b**) (10 g, 32,3 mmol) en THF (25 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (40,4 mL, 81 mmol) y MeOH (3,27 mL, 81 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AW, (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (7,7 g, 85 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 281,0, 283,0 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**159e**)

El compuesto **159e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (500 mg, 1,778 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (513 mg, 1,956 mmol), 2-(2-hidroxi-3-metilfenil)acetato de etilo (**159d**) (415 mg, 2,134 mmol; CAS N.° 1261620-23-8)) y una solución de DCAD (718 mg, 1,956 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AX, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**159e**) (520 mg, 63,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 557,1, 459,1 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**159f**)

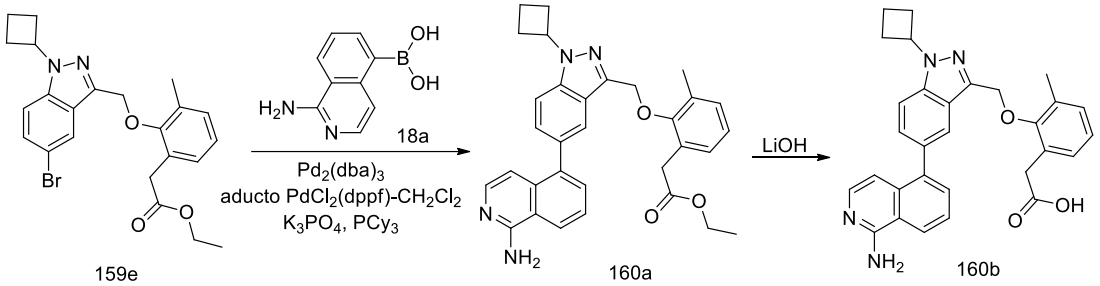
El compuesto **159f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**159e**) (255 mg, 0,558 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (136 mg, 0,725 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,558 mL, 2,230 mmol), PCy_3 (31,3 mg, 0,112 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (51,1 mg, 0,056 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (45,5 mg, 0,056 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**159f**) (143 mg, 49,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 521,20 MS (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-

indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acético (**159g**)

El compuesto **159g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**159f**) (143 mg, 0,275 mmol) en THF (3 mL), mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (34,6 mg, 0,824 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acético (**159g**) (43,3 mg, 32,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,45 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,12 – 7,96 (m, 2H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 7,08 – 6,92 (m, 1H), 5,50 – 5,32 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 2,59 – 2,53 (m, 2H), 2,36 – 2,21 (m, 3H), 2,02 – 1,81 (m, 2H); MS (ES+): 493,2 (M+1).

Esquema 160



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acético (**160b**)

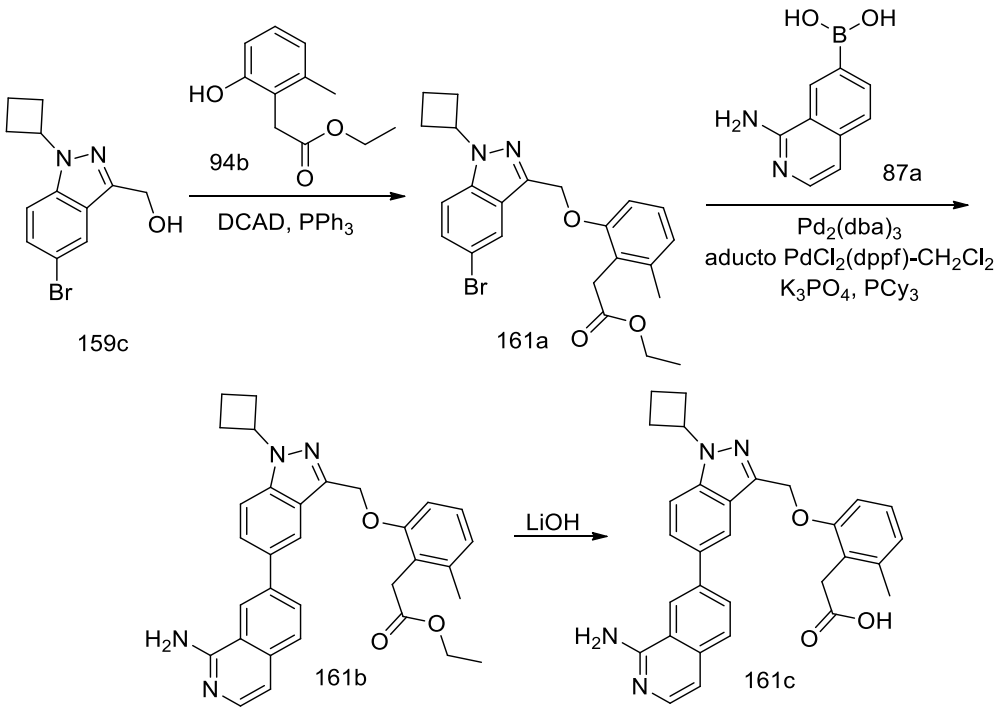
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**160a**)

El compuesto **160a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**159e**) (255 mg, 0,558 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 1:1) ácido mediante el uso de (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (105 mg, 0,558 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,558 mL, 2,230 mmol), PCy_3 (31,3 mg, 0,112 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (51,1 mg, 0,056 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (45,5 mg, 0,056 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**160a**) (140 mg, 48,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 521,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acético (**160b**)

El compuesto **160b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**160a**) (140 mg, 0,269 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (33,9 mg, 0,807 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acético (**160b**) (43,3 mg, 0,088 mmol, 32,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,01 – 7,77 (m, 4H), 7,74 – 7,58 (m, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 1H), 7,18 – 7,04 (m, 2H), 7,04 – 6,86 (m, 2H), 5,51 – 5,29 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,58 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2,82 – 2,53 (m, 4H), 2,35 – 2,19 (m, 3H), 2,03 – 1,80 (m, 2H); MS (ES+): 493,2 (M+1); MS (ES-): 491,1 (M-1).

Esquema 161



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**161c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**161a**)

El compuesto **161a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (700 mg, 2,49 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (718 mg, 2,74 mmol), 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato de etilo (**94b**) (580 mg, 2,99 mmol) y una solución de DCAD (1006 mg, 2,74 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AX, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**161a**) (420 mg, 0,918 mmol, 36,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 457,1, 459,1 (M+1).

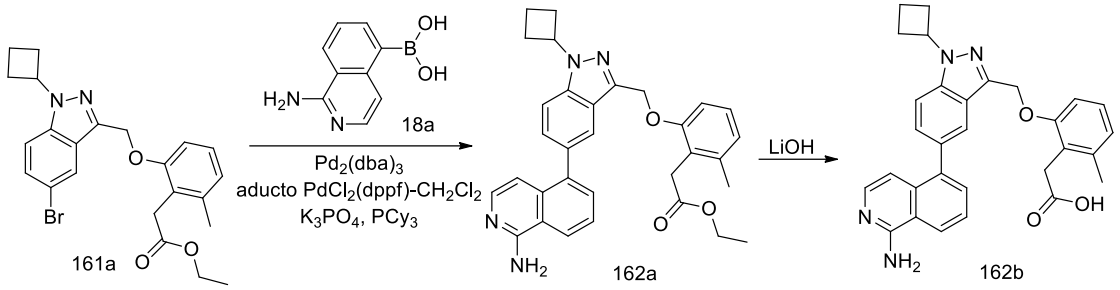
Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**161b**)

El compuesto **161b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**161a**) (210 mg, 0,459 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (112 mg, 0,597 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,459 mL, 1,837 mmol), PCy_3 (25,8 mg, 0,092 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42,0 mg, 0,046 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (37,5 mg, 0,046 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**161b**) (108 mg, 45,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 521,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**161c**)

El compuesto **161c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**161b**) (108 mg, 0,207 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (26,1 mg, 0,622 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**161c**) (32,8 mg, 32,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,19 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,03 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,93 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,44 – 8,32 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 – 7,95 (m, 2H), 7,95 – 7,86 (m, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 5,44 – 5,31 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,81 – 2,54 (m, 4H), 2,27 – 2,16 (m, 3H), 2,01 – 1,81 (m, 2H); MS (ES+): 493,2 (M+1); (ES-): 491,2 (M-1).

Esquema 162



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**162b**)

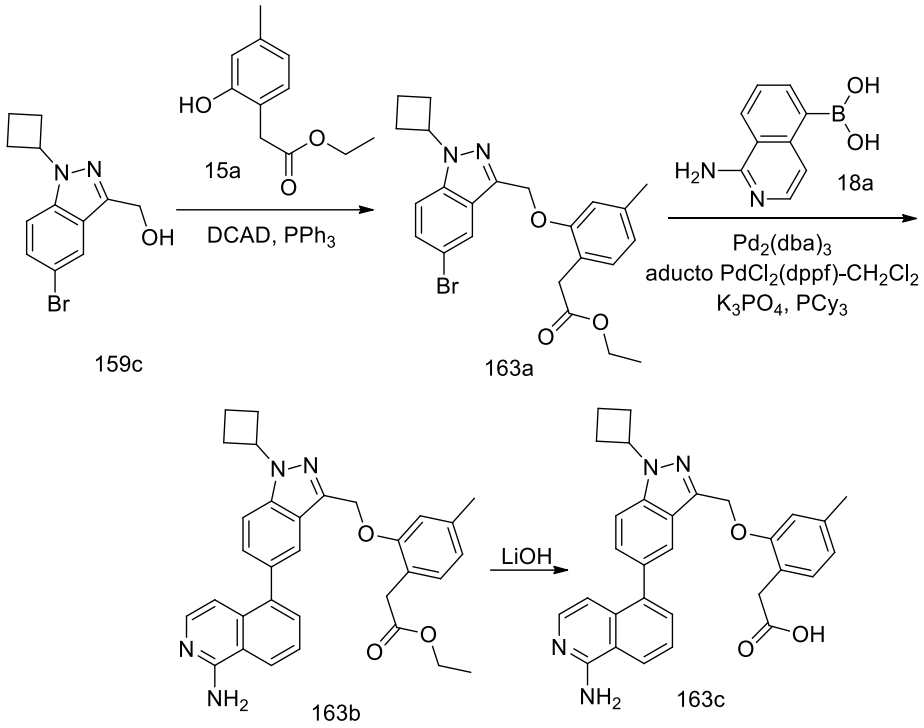
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**162a**)

El compuesto **162a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**161a**) (0,21 g, 0,459 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (0,086 g, 0,459 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,459 mL, 1,837 mmol), PCy_3 (25,8 mg, 0,092 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42,0 mg, 0,046 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (37,5 mg, 0,046 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**162a**) (133 mg, 55,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 521,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**162b**)

El compuesto **162b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**162a**) (133 mg, 0,255 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (32,2 mg, 0,766 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**162b**) (33,6 mg, 26,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,69 – 8,48 (m, 1H), 8,00 – 7,76 (m, 4H), 7,70 – 7,57 (m, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,02 – 6,91 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,45 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 5,42 – 5,29 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,82 – 2,54 (m, 4H), 2,26 – 2,11 (m, 3H), 2,02 – 1,82 (m, 2H); MS (ES+): 493,2 (M+1); MS (ES-): 491,1 (M-1).

Esquema 163



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**163c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**163a**)

El compuesto **163a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (500 mg, 1,778 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (513 mg, 1,956 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**15a**) (415 mg, 2,134 mmol) y una solución de DCAD (718 mg, 1,956 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AU, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**163a**) (525 mg, 64,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 457,1, 459,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**163b**)

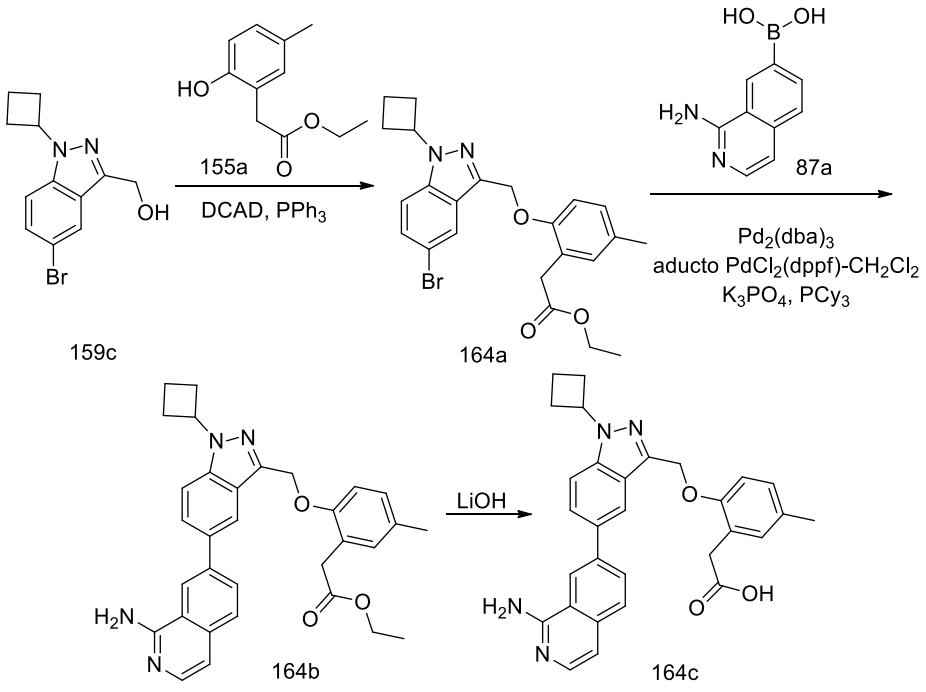
El compuesto **163b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**163a**) (255 mg, 0,558 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (105 mg, 0,558 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,558 mL, 2,230 mmol), PCy_3 (31,3 mg, 0,112 mmol),

$Pd_2(dba)_3$ (51,1 mg, 0,056 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (45,5 mg, 0,056 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**163b**) (137 mg, 47,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo; (ES+): 521,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**163c**)

El compuesto **163c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**163b**) (137 mg, 0,263 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (33,1 mg, 0,789 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**163c**) (32,1 mg, 24,77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,97 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,92 – 7,80 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 16,2, 7,4 Hz, 2H), 6,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,43 – 5,27 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,80 – 2,61 (m, 2H), 2,59 – 2,53 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,03 – 1,83 (m, 2H); MS (ES+): 493,2 (M+1); MS (ES-): 491,1 (M-1).

Esquema 164



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**164c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**164a**)

El compuesto **164a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (500 mg, 1,778 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (513 mg, 1,956 mmol), 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetato de etilo (**155a**) (415 mg, 2,134 mmol) y una solución de DCAD (718 mg, 1,956 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AU, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**164a**) (650 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 457,1, 459,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**164b**)

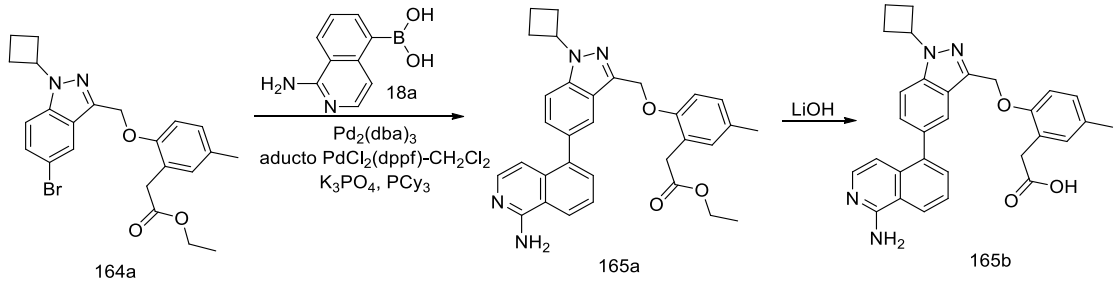
El compuesto **164b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**164a**) (255 mg, 0,558 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (136 mg, 0,725 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,558 mL, 2,230 mmol), PCy_3 (31,3 mg, 0,112 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (51,1 mg, 0,056 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (45,5 mg, 0,056 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**164b**) (111 mg, 38,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo; (ES+): 521,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**164c**)

El compuesto **164c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**164b**) (111 mg, 0,213 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (26,8 mg, 0,640 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**164c**) (19,7 mg, 18,76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,05 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,93 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz,

1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 – 7,95 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,43 – 5,28 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,02 – 1,83 (m, 2H); MS (ES+): 493,2 (M+1); MS (ES-): 491,1 (M-1).

Esquema 165



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**165b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**165a**)

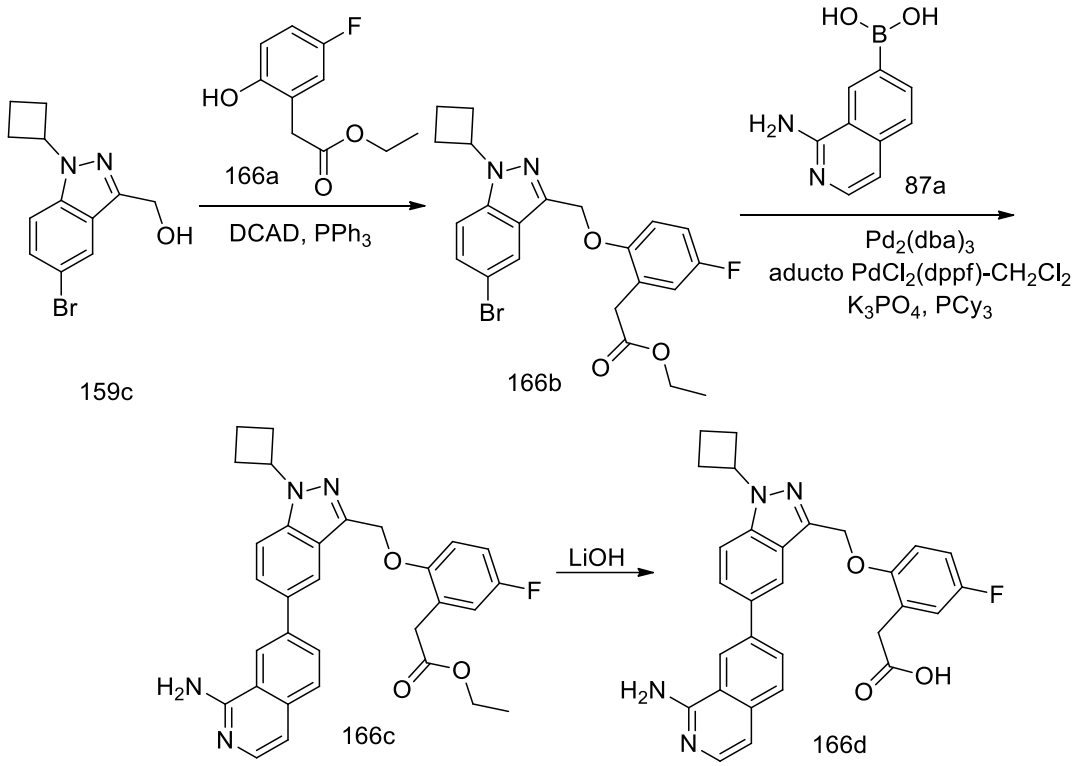
El compuesto **165a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**164a**) (255 mg, 0,558 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (105 mg, 0,558 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,558 mL, 2,230 mmol), PCy_3 (31,3 mg, 0,112 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (51,1 mg, 0,056 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (45,5 mg, 0,056 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**165a**) (123 mg, 42,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo; (ES+): 521,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**165b**)

El compuesto **165b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**165a**) (123 mg, 0,236 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (29,7 mg, 0,709 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**165b**) (17,5 mg, 15,04 % de rendimiento) como un sólido

blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,91 – 7,77 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,41 – 5,29 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,82 – 2,60 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 2,02 – 1,83 (m, 2H); MS (ES+): 493,2 (M+1); (ES-): 491,1 (M-1).

Esquema 166



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**166d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**166b**)

El compuesto **166b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (500 mg, 1,778 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (513 mg, 1,956 mmol), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**166a**) (423 mg, 2,134 mmol; CAS N.° 1261826-26-9) y una solución de DCAD (718 mg, 1,956 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AU, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**166b**) (600 mg, 73,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 461,0, 463,0 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-

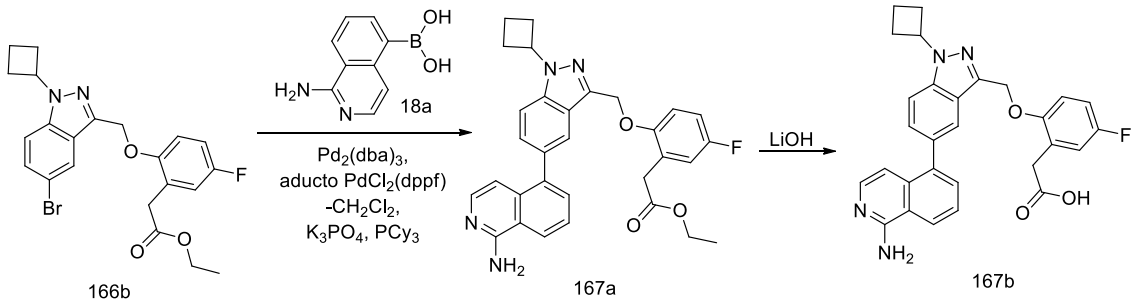
indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**166c**)

El compuesto **166c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**166b**) (255 mg, 0,553 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (135 mg, 0,719 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,553 mL, 2,211 mmol), PCy_3 (31 mg, 0,111 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50,6 mg, 0,055 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (45,1 mg, 0,055 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**166c**) (95 mg, 32,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; (ES+): 525,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**166d**)

El compuesto **166d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**166c**) (95 mg, 0,181 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (22,8 mg, 0,543 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**166d**) (6,5 mg, 7,23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,37 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,03 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,93 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,09 – 7,96 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 2H), 7,18 – 7,04 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,45 – 5,28 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,80 – 2,61 (m, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 2H), 2,02 – 1,83 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO d_6) δ -123,75; MS (ES+): 497,2 (M+1); (ES-): 495,1 (M-1).

Esquema 167



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**167b**)

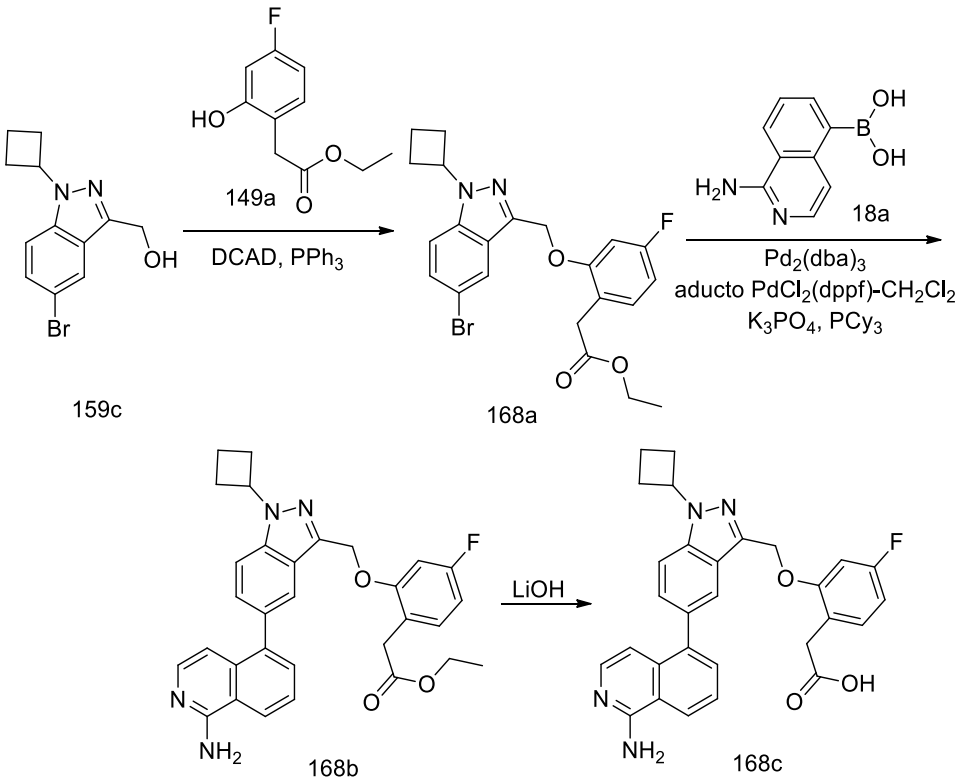
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**167a**)

El compuesto **167a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**166b**) (255 mg, 0,553 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (104 mg, 0,553 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,553 mL, 2,211 mmol), PCy_3 (31 mg, 0,111 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50,6 mg, 0,055 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (45,1 mg, 0,055 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**167a**) (155 mg, 53,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo; (ES+): 525,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**167b**)

El compuesto **167b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**167a**) (155 mg, 0,295 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (37,2 mg, 0,886 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**167b**) (30,1 mg, 20,52 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,80 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 1H), 7,35 – 7,21 (m, 1H), 7,17 – 7,03 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,42 – 5,28 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,81 – 2,61 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 2,01 – 1,82 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123,70; MS (ES+): 497,2 (M+1); (ES-): 495,1 (M-1).

Esquema 168



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**168c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**168a**)

El compuesto **168a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (400 mg, 1,423 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (410 mg, 1,565 mmol) y 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**149a**) (338 mg, 1,707 mmol) y una solución de DCAD (575 mg, 1,565 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AU, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**168a**) (245 mg, 0,531 mmol, 37,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 461,0, 463,0 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**168b**)

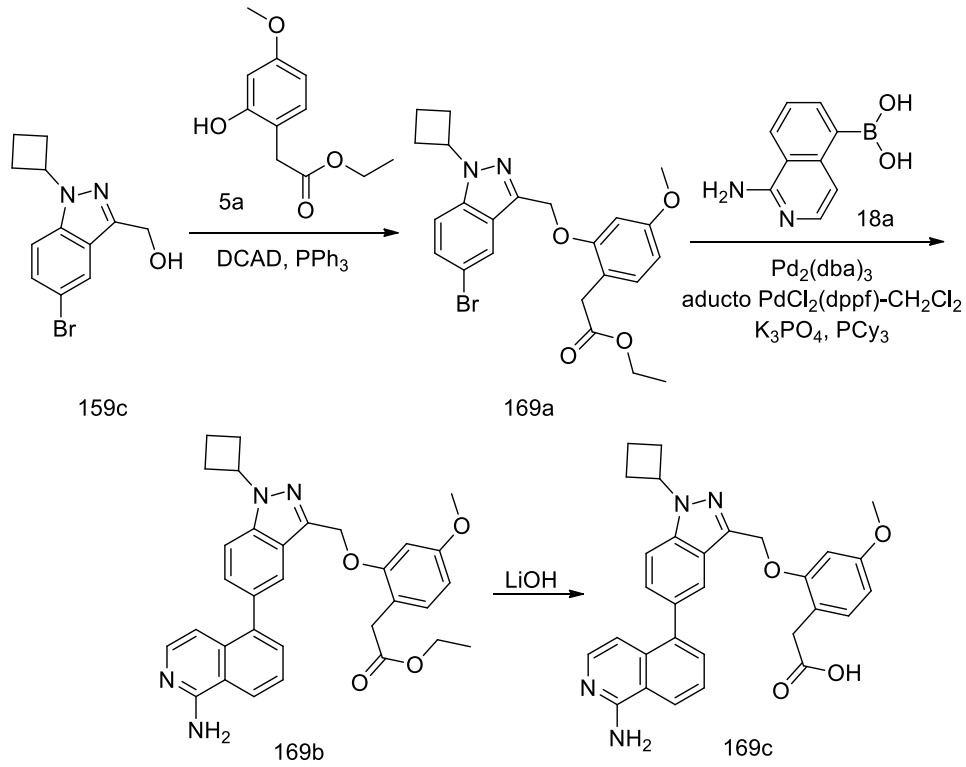
El compuesto **168b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**168a**) (110 mg, 0,238 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (44,8 mg, 0,238 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,238 mL, 0,954 mmol), PCy_3 (13,37 mg, 0,048 mmol),

$Pd_2(dba)_3$ (21,83 mg, 0,024 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (19,47 mg, 0,024 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**168b**) (77 mg, 61,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 525,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**168c**)

El compuesto **168c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**168b**) (77 mg, 0,147 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (18,48 mg, 0,44 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**168c**) (20,0 mg, 27,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,96 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 3H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (td, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,46 – 5,26 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,81 – 2,60 (m, 2H), 2,54 – 2,46 (m, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,00; MS (ES+): 497,2 (M+1); (ES-): 495,2 (M-1).

Esquema 169



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**169c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**169a**)

El compuesto **169a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (400 mg, 1,423 mmol), en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (410 mg, 1,565 mmol) y 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**5a**) (359 mg, 1,707 mmol) y una solución de DCAD (575 mg, 1,565 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AU, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**169a**) (395 mg, 58,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 473,1, 475,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**169b**)

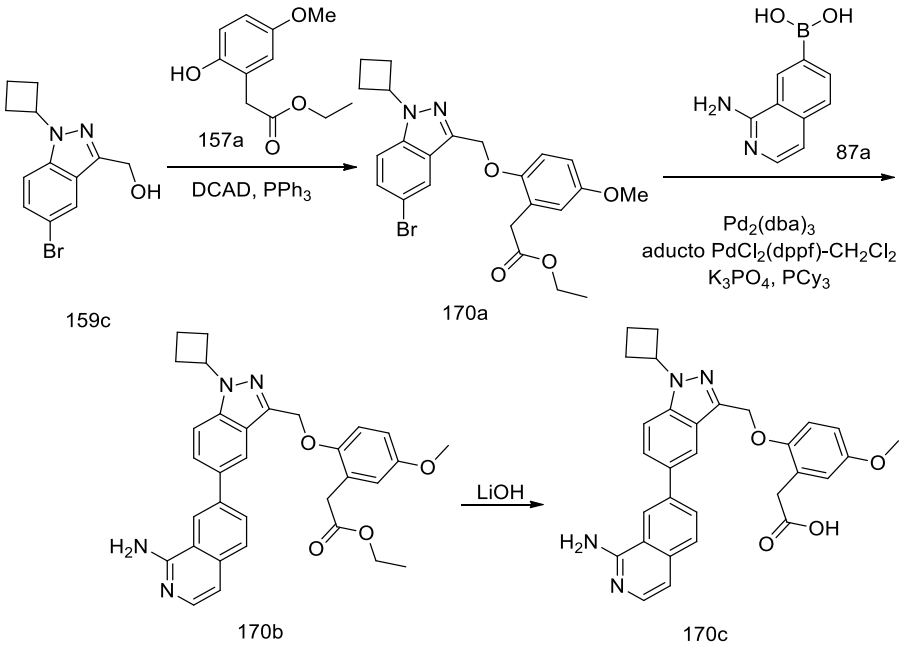
El compuesto **169b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**169a**) (188 mg, 0,397 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (74,7 mg, 0,397 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,397 mL, 1,589 mmol), PCy_3 (22,28 mg, 0,079 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (36,4 mg, 0,04 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (32,4 mg, 0,04

mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**169b**) (90 mg, 42,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo; (ES+): 537,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**169c**)

El compuesto **169c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**169b**) (90 mg, 0,168 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (21,11 mg, 0,503 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**169c**) (22,7 mg, 26,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,93 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,03 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 3H), 7,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,42 – 5,33 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,74 – 2,61 (m, 2H), 2,58 – 2,42 (m, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 2H); MS (ES+): 509,2 (M+1); (ES-): 507,1 (M-1).

Esquema 170



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-

il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**170c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**170a**)

El compuesto **170a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (400 mg, 1,423 mmol), en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (410 mg, 1,565 mmol) y 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetato de etilo (**157a**) (359 mg, 1,707 mmol) y una solución de DCAD (575 mg, 1,565 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AU, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**170a**) (403 mg, 59,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 473,0, 475,0 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**170b**)

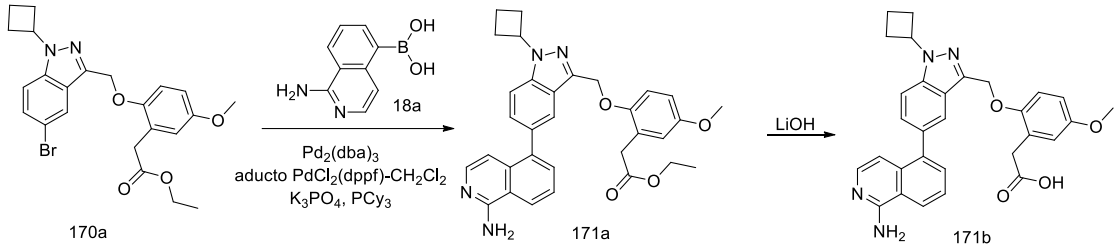
El compuesto **170b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**170a**) (192 mg, 0,406 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (99,5 mg, 0,53 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,406 mL, 1,622 mmol), PCy_3 (22,75 mg, 0,081 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37,1 mg, 0,041 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (33,1 mg, 0,041 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**170b**) (71 mg, 32,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; (ES+): 537,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**170c**)

El compuesto **170c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**170b**) (71 mg, 0,132 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (16,66 mg, 0,397 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**170c**) (11,9 mg, 17,69 % de rendimiento) como un sólido color tostado claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,01 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,92 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 – 7,96 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,8

Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,89 – 6,84 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,41 – 5,33 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,79 – 2,54 (m, 4H), 2,00 – 1,82 (m, 2H); MS (ES+): 509,2 (M+1); (ES-): 507,1 (M-1).

Esquema 171



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**171b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**171a**)

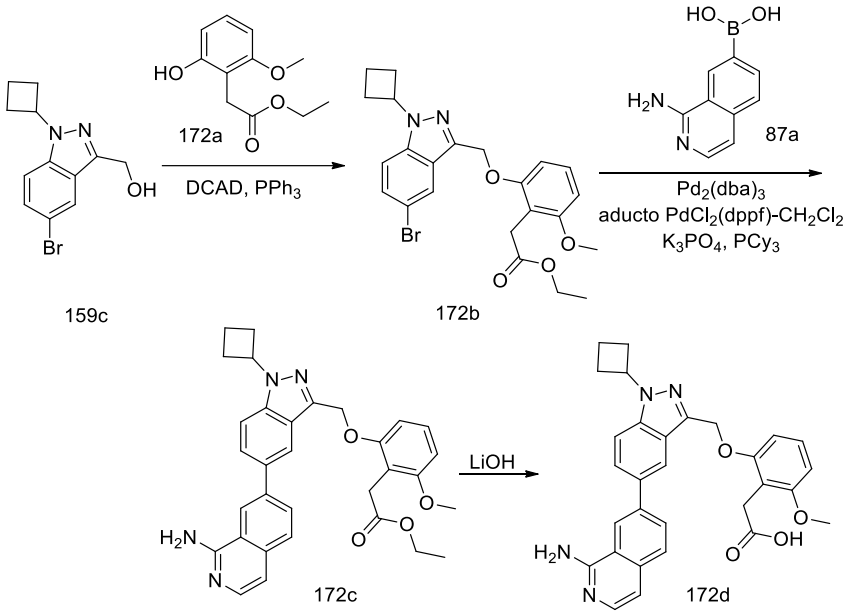
El compuesto **171a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**170a**) (192 mg, 0,406 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (76 mg, 0,406 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,406 mL, 1,622 mmol), PCy_3 (22,75 mg, 0,081 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37,1 mg, 0,041 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (33,1 mg, 0,041 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**171a**) (80 mg, 36,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; (ES+): 537,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**171b**)

El compuesto **171b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**171a**) (80 mg, 0,149 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (18,77 mg, 0,447 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso del método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**171b**) (19,2 mg, 25,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,03 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H),

7,18 (dd, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,38 – 5,33 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,78 – 2,61 (m, 2H), 2,59 – 2,43 (m, 2H), 2,01 – 1,83 (m, 2H); MS (ES+): 509,2 (M+1); (ES-): 507,1 (M-1).

Esquema 172



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acético (**172d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acetato de etilo (**172b**)

El compuesto **172b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (535 mg, 1,903 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (549 mg, 2,093 mmol), 2-(2-hidroxi-6-metoxifenil)acetato de etilo (**172a**) (440 mg, 2,093 mmol; CAS N.° 187968-46-3) y una solución de DCAD (769 mg, 2,093 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AU, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acetato de etilo (**172b**) (320 mg, 35,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 473,1, 475,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acetato de etilo (**172c**)

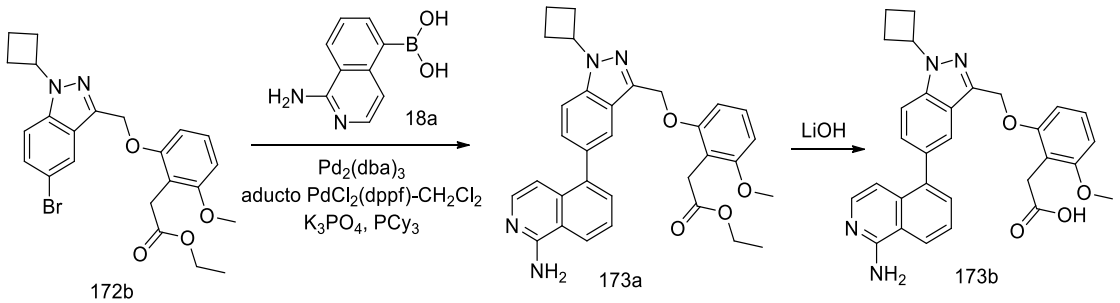
El compuesto **172c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acetato de etilo (**172b**) (145 mg, 0,306 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (74,7 mg, 0,398 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,306 mL, 1,225 mmol), PCy_3 (17,18 mg, 0,061

mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,1 mg, 0,031 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (25,02 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acetato de etilo (**172c**) (110 mg, 66,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 537,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acético (**172d**)

El compuesto **172d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acetato de etilo (**172c**) (110 mg, 0,205 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (25,8 mg, 0,615 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acético (**172d**) (56,8 mg, 54,5 % de rendimiento) como un sólido color tostado claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,98 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,91 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,06 – 7,95 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,44 – 5,25 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,78 – 2,56 (m, 2H), 2,52 – 2,45 (m, 2H), 2,00 – 1,81 (m, 2H); MS (ES+): 509,2 (M+1); (ES-): 507,1 (M-1).

Esquema 173



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acético (**173b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acetato de etilo (**173a**)

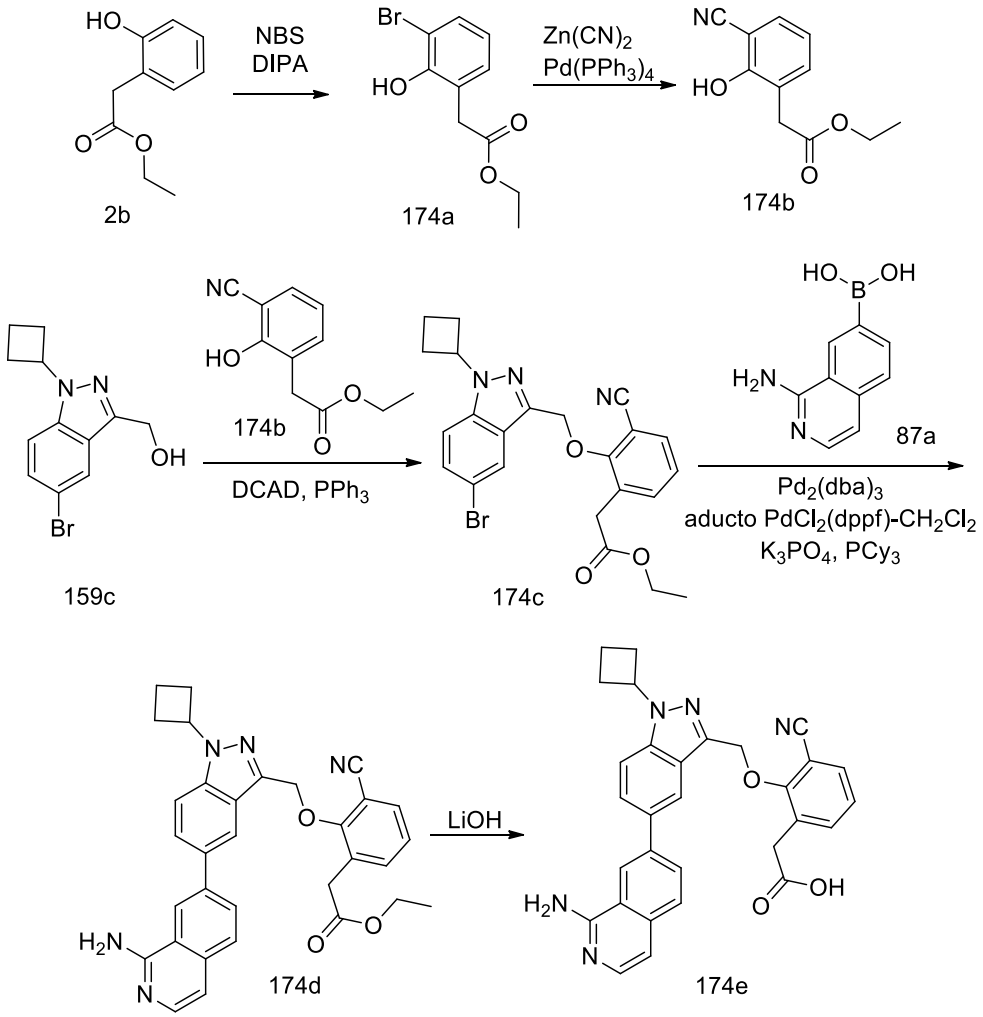
El compuesto **173a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acetato de etilo (**172b**) (145 mg, 0,306 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL,

1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (74,7 mg, 0,397 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,306 mL, 1,225 mmol), PCy_3 (17,18 mg, 0,061 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,1 mg, 0,031 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (25,02 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acetato de etilo (**173a**) (75 mg, 45,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; (ES+): 537,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acético (**173b**)

El compuesto **173b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acetato de etilo (**173a**) (75 mg, 0,147 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (18,57 mg, 0,442 mmol) en agua (1 mL)) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metoxifenil)acético (**173b**) (18,6 mg, 24,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,89 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,07 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,90 – 7,80 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 12,0, 7,8 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,42 – 5,30 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,78 – 2,62 (m, 2H), 2,54 – 2,46 (m, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 2H); MS (ES+): 509,2 (M+1); (ES-): 507,1 (M-1).

Esquema 174



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acético (**174e**)

Etapa 1: Preparación de 2-(3-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**174a**)

A una solución agitada de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (6,0 g, 33,29 mmol) en DCM (150 mL) se agregó diisopropilamina (DIPA, 3,78 g, 37,36 mmol), seguida de N-bromosuccinimida (NBS) (en porciones) (2,06 g, 11,57 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (100. mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método AY para obtener 2-(3-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**174a**) (5,0 g, 57,9 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 7,37 – 7,18 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de 2-(3-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**174b**)

El compuesto **174b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 1 del esquema 108 a partir de 2-(3-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**174a**) (35 g, 135,08 mmol) en DMF (350 mL) mediante el uso de $Zn(CN)_2$ (15,86 g, 135,08 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (15,61 g, 13,51 mmol) y se calentó a 120 °C durante 16 h. De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AY, 2-(3-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**174b**) (11,1 g, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES (MS+): 206,1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**174c**)

El compuesto **174c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (2,5 g, 8,89 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,57 g, 9,78 mmol), 2-(3-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**174b**) (2,190 g, 10,67 mmol) y una solución de DCAD (3,59 g, 9,78 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AU, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**174c**) (3,1 g, 74,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 490,0, 492,1 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**174d**)

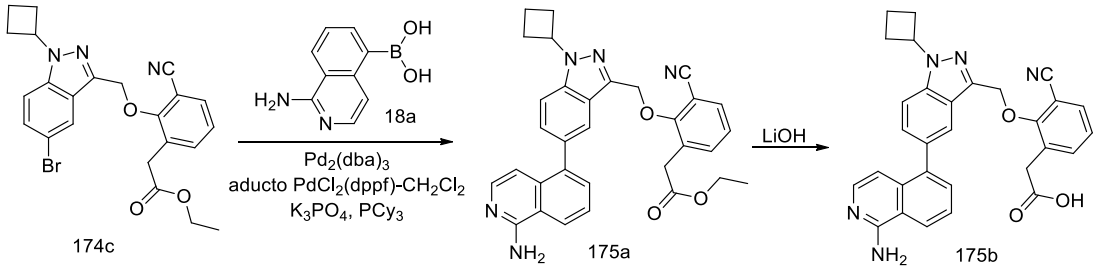
El compuesto **174d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**174c**) (1,5 g, 3,20 mmol) en dioxano/MeTHF (15 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (0,783 g, 4,16 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 3,20 mL, 12,81 mmol), PCy_3 (0,180 g, 0,641 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,293 g, 0,320 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,262 g, 0,320 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**174d**) (605 mg, 35,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 532,1 (M-1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acético (**174e**)

El compuesto **174e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**174d**) (0,605 mg, 1,14 mmol) en THF

(3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (87,5 mg, 3,44 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acético (**174e**) (72,3 mg, 0,144 mmol) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 (s, 1H), 8,40 – 8,28 (m, 2H), 8,11 – 7,99 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,82 – 7,61 (m, 3H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 5,45 – 5,28 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,70 – 2,58 (m, 2H), 2,52 – 2,51 (m, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 2H); MS (ES+): 504,2 (M+1); (ES-): 502,1 (M-1).

Esquema 175



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acético (**175b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**175a**)

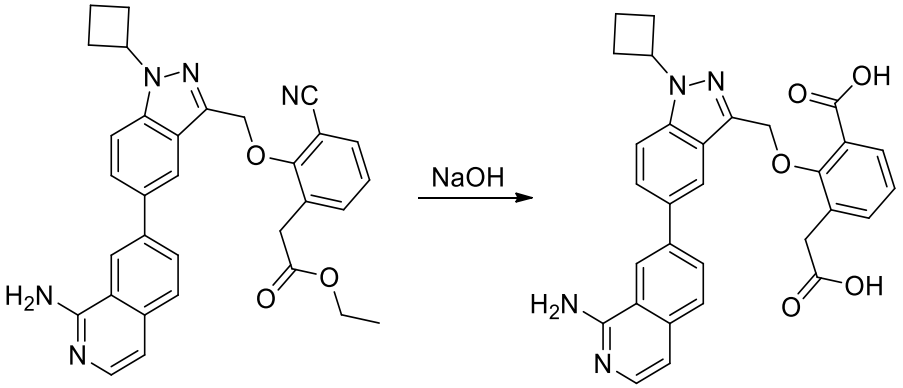
El compuesto **175a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**174c**) (1,5 g, 3,20 mmol) en dioxano/MeTHF (15 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (0,602 g, 3,2 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 3,20 mL, 12,81 mmol), PCy_3 (0,180 g, 0,641 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,293 g, 0,320 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,262 g, 0,320 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**175a**) (337 mg, 19,79 % de rendimiento) como un sólido amarillo; (ES+): 532,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acético (**175b**)

El compuesto **175b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**175a**) (0,337 mg, 0,634 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (47,34 mg, 1,902 mmol) en agua

(1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acético (**175b**) (52,7 mg, 0,105 mmol) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,38 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,64 – 8,52 (m, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 4H), 7,65 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,41 – 5,23 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,70 – 2,50 (m, 2H), 2,47 – 2,40 (m, 2H), 1,95 – 1,73 (m, 2H); MS (ES+): 504,2 (M+1).

Esquema 176

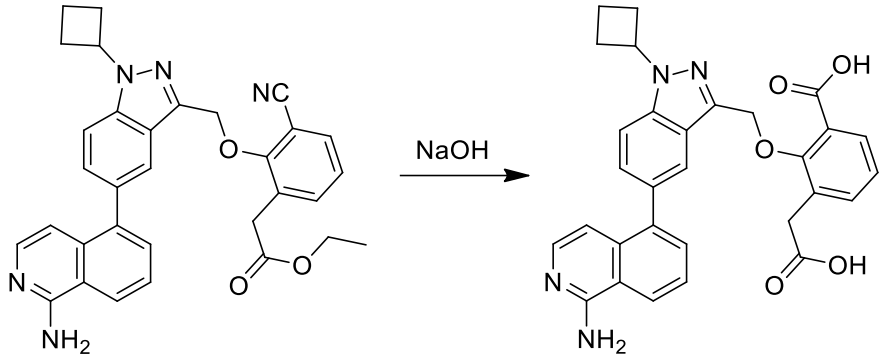


174d 176a

Preparación de ácido 2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-(carboximetil)benzoico (**176a**)

A una solución de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**174d**) (200 mg, 0,376 mmol) en etanol (10 mL) se agregó NaOH (376 mg, 9,41 mmol) y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó con HCl concentrado. El sólido separado se filtró y se secó para obtener sal de HCl de ácido 2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-(carboximetil)benzoico (**176a**) (11,9 mg, 6,05 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,93 (s, 1H), 8,51 – 8,35 (m, 2H), 8,09 – 7,93 (m, 3H, 1H D_2O intercambiable), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,73 – 7,64 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,45 – 5,25 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,75 – 2,59 (m, 2H), 2,54 – 2,46 (m, 2H), 1,99 – 1,84 (m, 2H); MS (ES+): 523,2 (M+1).

Esquema 177

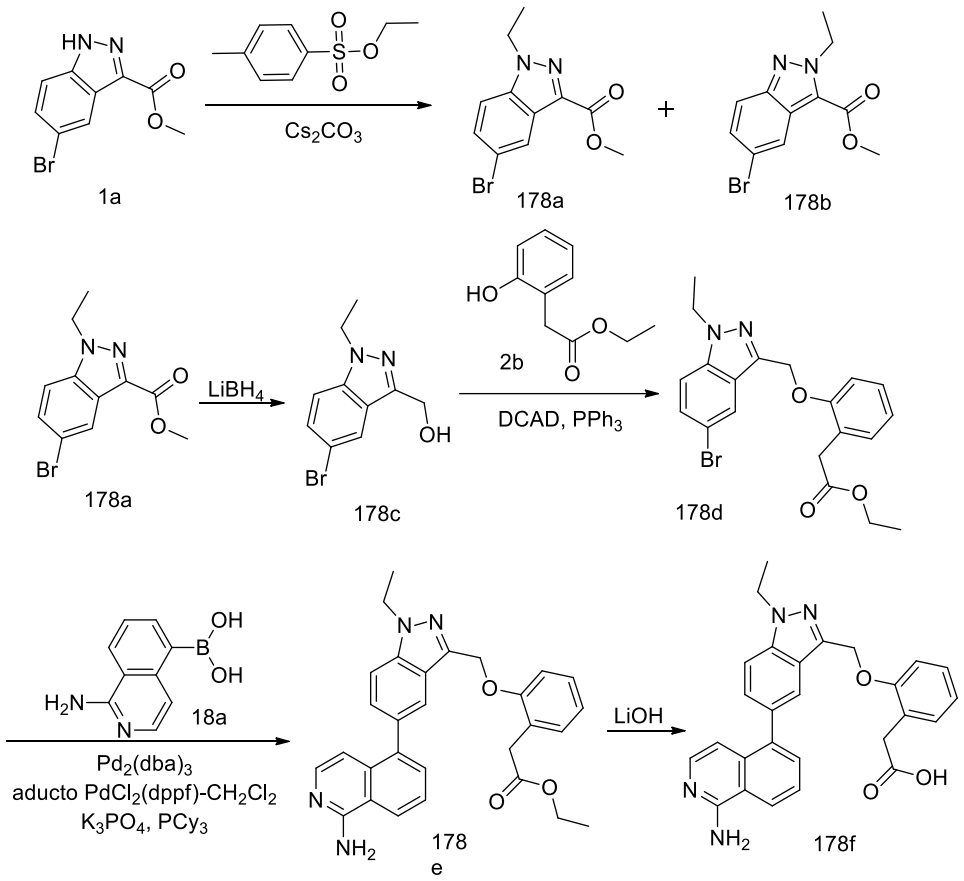


175a 177a

Preparación de ácido 2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-(carboximetil)benzoico (**177a**)

El compuesto **177a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 176 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-cianofenil)acetato de etilo (**175a**) (300 mg, 0,564 mmol) en etanol (10 mL) mediante el uso de NaOH (0,705 mL, 14,11 mmol) para obtener, después del preparación sal de HCl de ácido 2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-3-(carboximetil)benzoico (**177a**) (52,8 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,95 – 7,79 (m, 5H, 1H D2O intercambiable), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H, D_2O intercambiable), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 5,45 – 5,36 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,80 – 2,61 (m, 2H), 2,55 – 2,52 (m, 2H), 2,01 – 1,81 (m, 2H); MS (ES+): 523,2 (M+1).

Esquema 178



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**178f**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-etil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**178a**) y 5-bromo-2-etil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**178b**)

Los compuestos **178a** y **178b** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (1,274 g, 4,99 mmol) en DMF (20 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (3,25 g, 9,99 mmol) y 4-metilbencensulfonato de etilo (1 g, 4,99 mmol; CAS N.° 80-40-0) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, 5-bromo-1-etil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**178a**) (700 mg, 49,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 4,56 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+): 283,00 & 285,00 (M+1) y 5-bromo-2-etil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**178b**) (450 mg, 31,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 4,85 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+): 283,00 & 285,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-etil-1H-indazol-3-il)metanol (**178c**)

El compuesto **178c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 119 a partir de 5-bromo-1-etil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**178a)** (1,780 g, 6,29 mmol) en THF (25 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (7,86 mL, 15,72 mmol) y MeOH (0,636 mL, 15,72 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AW, (5-bromo-1-etil-1H-indazol-3-il)metanol (**178c**) (1,335 g, 83 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 255,0/257,0 M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178d**)

El compuesto **178d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-etil-1H-indazol-3-il)metanol (**178c**) (1,300 g, 5,10 mmol) en DCM (25 mL) mediante el uso de PPh_3 (1,470 g, 5,61 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1,102 g, 6,11 mmol) y una solución de DCAD (2,058 g, 5,61 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AU, 2-(2-((5-bromo-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178d**) (1,062 g, 49,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 417,0/419,0 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178e**)

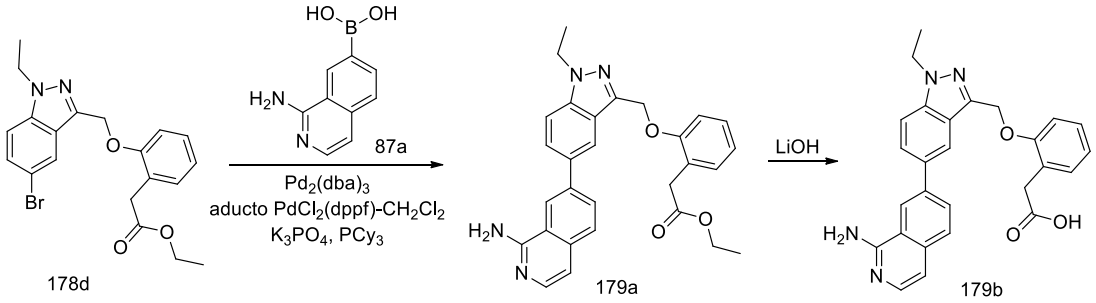
El compuesto **178e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178d**) (,3 g, 0,719 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (0,135 g, 0,719 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,719 mL, 2,88 mmol), PCy_3 (0,040 g, 0,144 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,066 g, 0,072 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,059 g, 0,072 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178e**) (112 mg, 32,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 481,3 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**178f**)

El compuesto **178f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178e**) (112 mg, 0,233 mmol) en THF (3 mL) mediante el

uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (29,3 mg, 0,699 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**178f**) (4,1 mg, 3,89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,05 – 8,99 (m, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 – 8,53 (m, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,88 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,53 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 453,2 (M+1) (ES-): 451,1 (M-1).

Esquema 179



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**179b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**179a**)

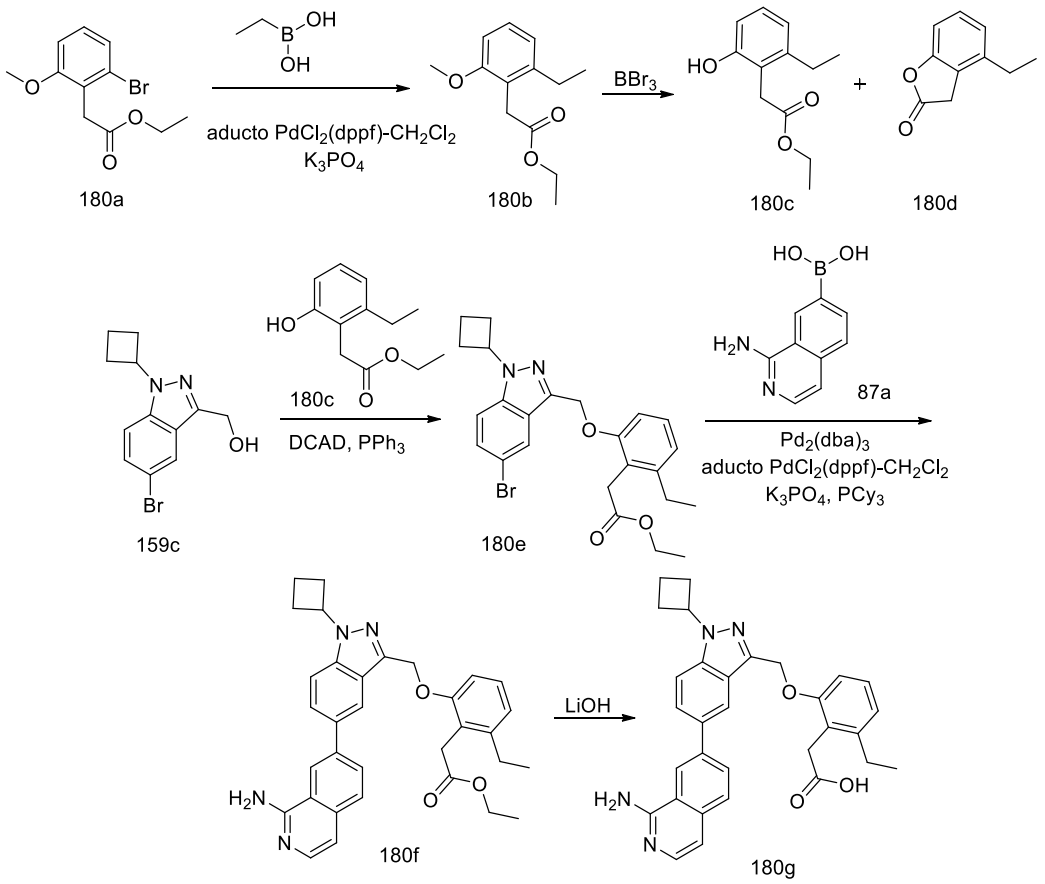
El compuesto **179a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178d)** (300 mg, 0,719 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (176 mg, 0,935 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,719 mL, 2,88 mmol), PCy_3 (40 mg, 0,144 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,066 g, 0,072 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (59 mg, 0,072 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**179a**) (107 mg, 31,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 481,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**179b**)

El compuesto **179b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**179a**) (107 mg, 0,223 mmol) en THF (3 mL) mediante el

uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (28,0 mg, 0,668 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**179b**) (11,9 mg, 11,81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,93 (d, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,06 – 8,00 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,51 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+): 453,2 (M+1); (ES-): 451,1 (M-1).

Esquema 180



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acético (**180g**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-etil-6-metoxifenil)acetato de etilo (**180b**)

A una solución de 2-(2-bromo-6-metoxifenil)acetato de etilo (**180a**) (18 g, 65,90 mmol; CAS N.° 1261618-62-5) en 1,4-dioxano (162 mL) se agregó a temperatura ambiente ácido etilborónico (10,95 g, 148,28 mmol), una solución de K_3PO_4 (41,96 g,

197,71 mmol) en agua (50 mL), se purgó con N_2 gaseoso durante 15 minutos, se agregó aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1,07 g, 1,32 mmol) y se calentó a 100º C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método AX, para obtener 2-(2-etil-6-metoxifenil)acetato de etilo (**180b**) (12 g, 82 % de rendimiento) como un líquido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,31 – 7,16 (m, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,17 (qd, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 2H), 3,83 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,65 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,31 – 1,16 (m, 6H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-etil-6-hidroxifenil)acetato de etilo (**180c**) y 4-etilbenzofuran-2(3H)-ona (**180d**)

Los compuestos **180c** y **180d** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 94 a partir de 2-(2-etil-6-metoxifenil)acetato de etilo (**180b**) (11 g, 49,43 mmol) en DCM (165 mL) mediante el uso de BBr_3 (12,38 g, 49,43 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BA, 2-(2-etil-6-hidroxifenil)acetato de etilo (**180c**) **(**2 g, 19,4 % de rendimiento) y 4-etilbenzofuran-2(3H)-ona (**180d**) (5,6 g, compuesto indeseado). El compuesto indeseado 4-etilbenzofuran-2(3H)-ona (**180d**) (5,6 g) se disolvió en etanol (56 mL), se agregó H_2SO_4 (1 mL) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con solución de $NaHCO_3$ 10 %, salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante el uso de el Método BA para obtener más 2-(2-etil-6-hidroxifenil)acetato de etilo (**180c**) **(**1,7 g, 16,5 % de rendimiento) como un líquido marrón oscuro; ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,20 (qd, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,68 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,28 (td, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 3H), 1,21 (td, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 3H); MS (ES+): 209,3 (M+1); (MS-): 207,3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acetato de etilo (**180e**)

El compuesto **180e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**159c**) (1 g, 3,56 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (1,026 g, 3,91 mmol), 2-(2-etil-6-hidroxifenil)acetato de etilo (**180c**) (0,889 g, 4,27 mmol), y una solución de DCAD (1,437 g, 3,91 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AU, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-

etilfenil)acetato de etilo (**180e**) (560 mg, 33,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 471,1 (M+1).

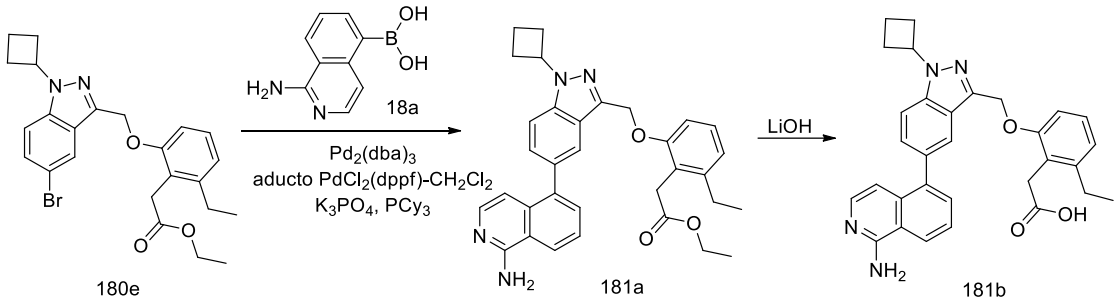
Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acetato de etilo (**180f**)

El compuesto **180f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acetato de etilo (**180e**) (275 mg, 0,583 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (143 mg, 0,758 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,583 mL, 2,334 mmol), PCy_3 (32,7 mg, 0,117 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (53,4 mg, 0,058 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (47,6 mg, 0,058 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acetato de etilo (**180f**) (75,2 mg, 24,11 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+): 535,2 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acético (**180g**)

El compuesto **180g** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 6 del esquema 7, a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acetato de etilo (**180f**) (76 mg, 0,142 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (17,90 mg, 0,426 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acético (**180g**) (30,3 mg, 42,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (d, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 – 7,95 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 2H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 6,84 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,45 – 5,28 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,78 – 2,62 (m, 2H), 2,58 – 2,51 (m, 2H), 2,54 – 2,46 (m, 2H), 1,99 – 1,81 (m, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); MS (ES+): 507,3 (M+1).

Esquema 181



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acético (**181b**)

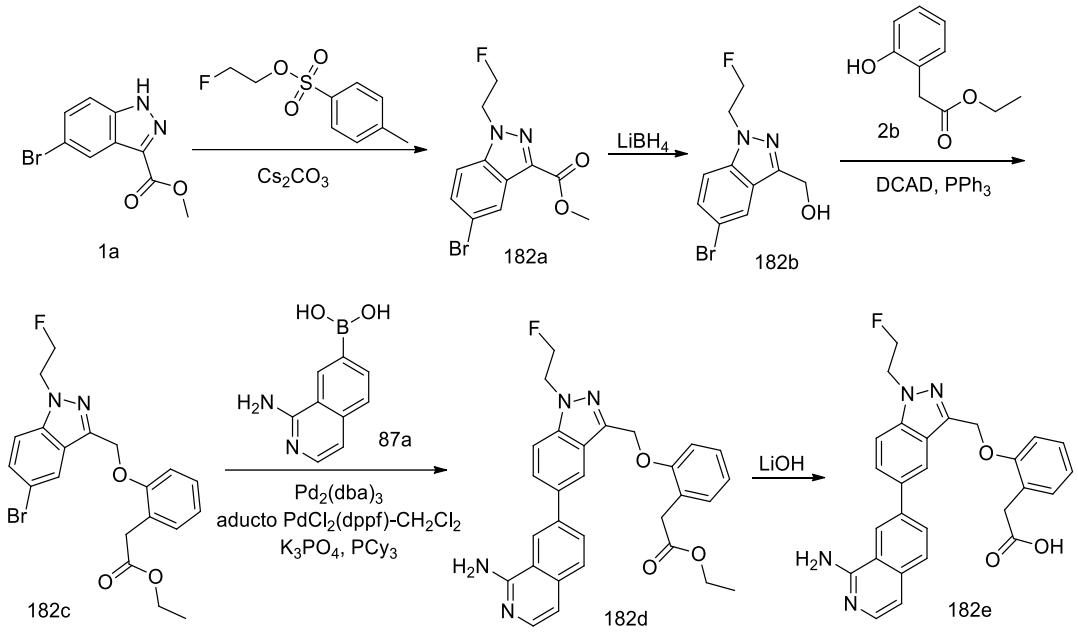
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acetato de etilo (**181a**)

El compuesto **181a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acetato de etilo (**180e**) (275 mg, 0,583 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (110 mg, 0,583 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,583 mL, 2,334 mmol), PCy_3 (0,033 g, 0,117 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,053 g, 0,058 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (48 mg, 0,058 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acetato de etilo (**181a**) (46,3 mg, 14,84 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 535,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acético (**181b**)

El compuesto **181b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acetato de etilo (**181a**) (46 mg, 0,086 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (10,83 mg, 0,258 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-etilfenil)acético (**181b**) (11,2 mg, 25,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,03 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,97 – 7,79 (m, 4H), 7,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,41 – 5,28 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,72 – 2,59 (m, 2H), 2,54 – 2,52 (m, 2H), 2,54 – 2,45 (m, 2H), 1,99 – 1,82 (m, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); MS (ES+): 507,3 (M+1).

Esquema 182



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**182e**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**182a**)

El compuesto **182a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (5,77 g, 22,60 mmol) en DMF (60 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (14,73 g, 45,2 mmol) y 4-metilbencensulfonato de 2-fluoroetilo (7,4 g, 33,9 mmol; CAS N.° 383-50-6) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, 5-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**182a**) (2,1 g, 6,97 mmol, 30,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 301,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanol (**182b**)

El compuesto **182b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 119 a partir de 5-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**182a**) (2,08 g, 6,91 mmol) en THF (25 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (8,63 mL, 17,27 mmol) y MeOH (0,699 mL, 17,27 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AW, (5-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanol (**182b**) (1,763 g, 93 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 273,0 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182c**)

El compuesto **182c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanol (**182b**) (1,700 g, 6,22 mmol) en DCM (25 mL) mediante el uso de PPh_3 (1,796 g, 6,85 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1,346 g, 7,47 mmol) y una solución de DCAD (2,51 g, 6,85 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AU, 2-(2-((5-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182c**) (1,315 g, 48,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 435,0 (M+1).

Etapa 4:Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182d**)

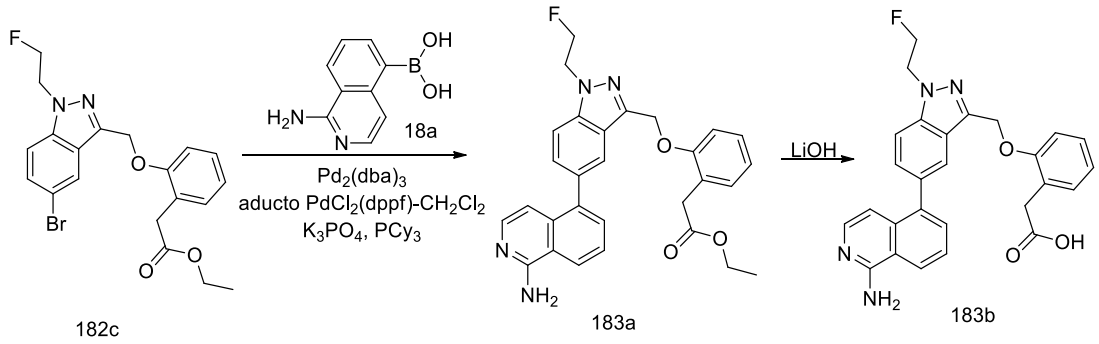
El compuesto **182d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (300 mg, 0,689 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (0,168 g, 0,896 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,689 mL, 2,76 mmol), PCy_3 (0,039 g, 0,138 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,069 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (56 mg, 0,069 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182d**) (145 mg, 42,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 499,2 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**182e**)

El compuesto **182e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182d**) (145 mg, 0,291 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (36,6 mg, 0,873 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**182e**) (40,1 mg, 29,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H, D2O intercambiable), 8,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,09 – 7,97 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,36 – 7,16 (m, 4H), 7,00 – 6,89 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,03 – 4,83 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,54 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-

d_6) δ 16,30; MS (ES+): 471,2 (M+1); (ES-): 469,1 (M-1).

Esquema 183



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**183b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**183a**)

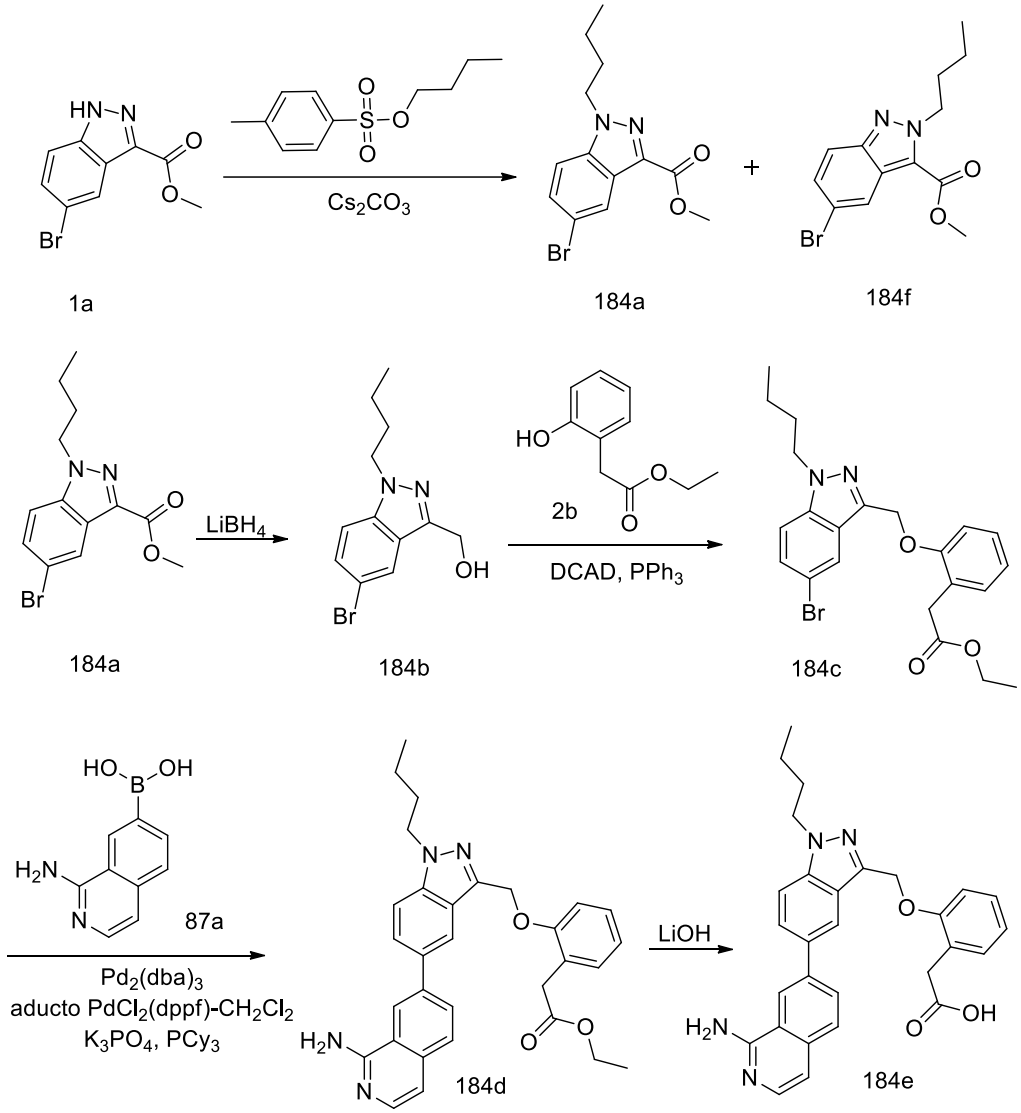
El compuesto **183a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182c**) (300 mg, 0,689 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (130 mg, 0,689 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,689 mL, 2,76 mmol), PCy_3 (0,039 g, 0,138 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,069 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (56 mg, 0,069 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**183a**) (127 mg, 37,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 499,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**183b**)

El compuesto **183b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**183a**) (127 mg, 0,255 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (19 mg, 0,765 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**183b**) (19,5 mg, 0,041 mmol) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H, D2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,79 (m, 4H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,21

– 7,11 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,04 – 4,84 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,49 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ 16,46; MS (ES+): 471,2 (M+1); (ES-): 469,1 (M-1).

Esquema 184



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**184e**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-butil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**184a**) y 5-bromo-2-butil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**184f**)

Los compuestos **184a** y **184f** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (5,59 g, 21,90 mmol) en DMF (80 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (14,27 g, 43,8 mmol) y 4-metilbencensulfonato de butilo (10 g, 43,8 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, 5-bromo-1-butil-1H-

indazol-3-carboxilato de metilo (**184a**) (3,4 g, 49,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,31 - 1,10 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 311,00 & 313,00 (M+1); 333,00 & 335,00 (M+Na) y 5-bromo-2-butil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**184f**) (2,1 g, 30,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,97 - 1,76 (m, 2H), 1,27 (hept, J = 7,3 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 311,00 & 313,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-butil-1H-indazol-3-il)metanol (**184b**)

El compuesto **184b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 119 a partir de 5-bromo-1-butil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**184a**) (3,4 g, 10,93 mmol) en THF (25 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (13,66 mL, 27,3 mmol) y MeOH (1,105 mL, 27,3 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método K, (5-bromo-1-butil-1H-indazol-3-il)metanol (**184b**) (1,175 g, 38,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 283,00/285,0 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**184c**)

El compuesto **184c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-butil-1H-indazol-3-il)metanol (**184b**) (1,175 g, 4,15 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (1,197 g, 4,56 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (0,897 g, 4,98 mmol) y una solución de DCAD (1,676 g, 4,56 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AV, 2-(2-((5-bromo-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**184c**) (1,303 g, 70,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 445,1/447,1 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**184d**)

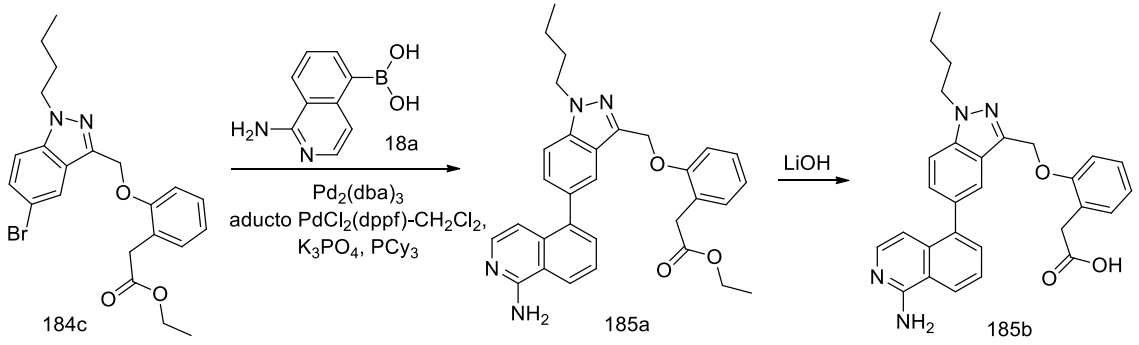
El compuesto **184d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**184c**) (650 mg, 1,460 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (357 mg, 1,897 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,460 mL, 5,84 mmol), PCy_3 (82 mg, 0,292 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (134 mg, 0,146 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (119 mg, 0,146 mmol)

para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**184d**) (360 mg, 48,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 509,3 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**184e**)

El compuesto **184e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**184d**) (360 mg, 0,708 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (89 mg, 2,123 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**184e**) (27 mg, 7,94 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,37 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,07 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,06 – 7,96 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,34 – 1,18 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 481,2 (M+1); (ES-): 479,1 (M-1).

Esquema 185



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**185b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**185a**)

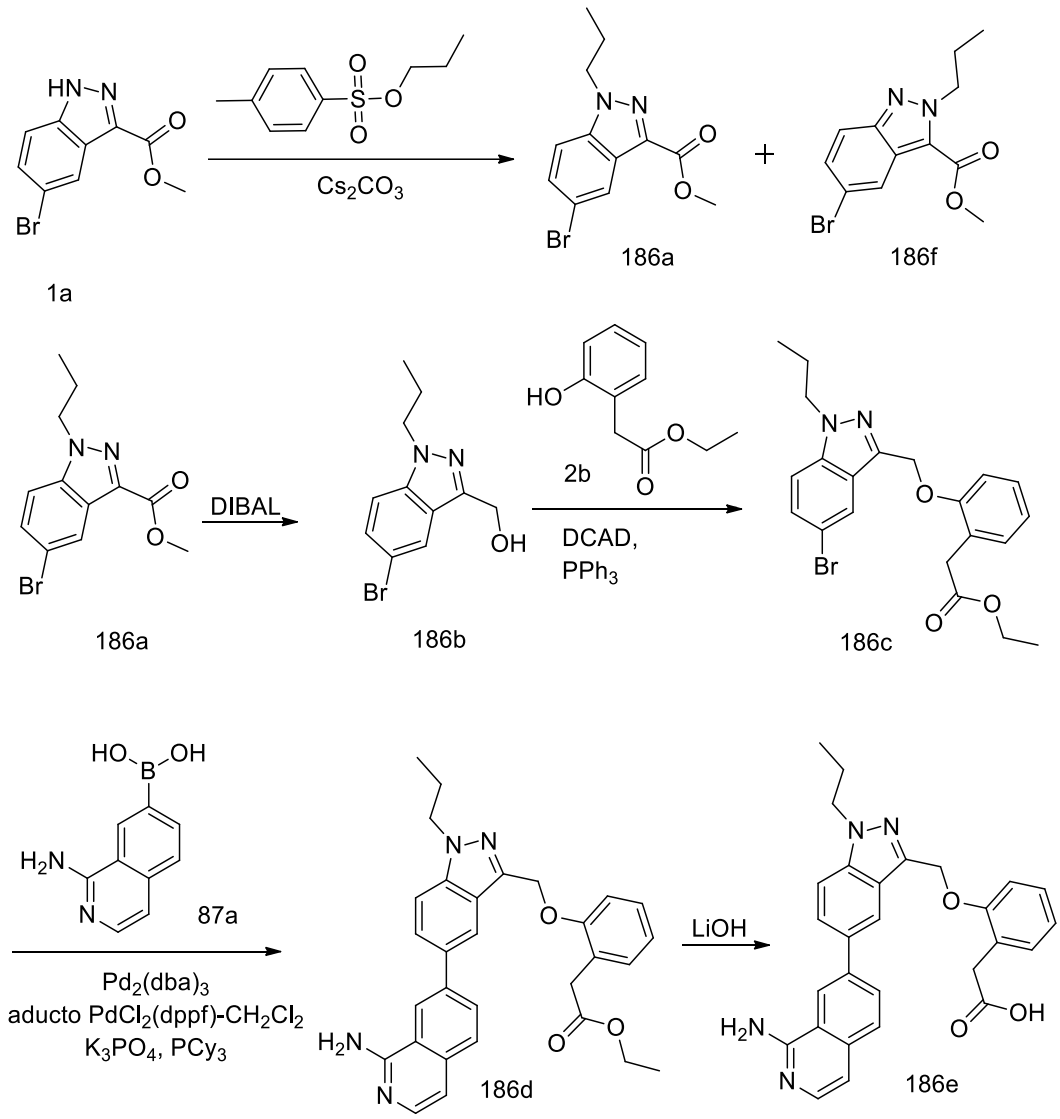
El compuesto **185a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**184c**) (650 mg, 1,460 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (274 mg, 1,460

mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,460 mL, 5,84 mmol), PCy_3 (82 mg, 0,292 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (134 mg, 0,146 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (119 mg, 0,146 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**185a**) (630 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 509,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**185b**)

El compuesto **185b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**185a**) (630 mg, 1,24 mmol) en THF (4 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (156 mg, 3,72 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-butil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**185b**) (61 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,07 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,48 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 2H), 1,38 – 1,19 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 481,2 (M+1); (ES-): 479,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{29}H_{28}N_4O_3.H_2O$,1,1 HCl: C, 64,66; H, 5,82; Cl, 7,24; N, 10,40; Encontrado: C, 64,57; H, 5,71; Cl, 7,28; N, 10,33.

Esquema 186



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**186e**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-propil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**186a**) y 5-bromo-2-propil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**186f**)

Los compuestos **186a** y **186f** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (5,95 g, 23,33 mmol) en DMF (60 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (15,21 g, 46,7 mmol) y 4-metilbencensulfonato de propilo (5 g, 23,33 mmol; CAS N.° 599-91-7) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, 5-bromo-1-propil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**186a**) (4 g, 57,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 - 8,10 (m, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 4,47 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,85 (h, J = 7,2 Hz, 2H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 297,00 & 299,00 (M+1); 319,00 & 321,00 (M+Na)

y 5-bromo-2-propil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**186f**) (2,7 g, 38,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 4,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,91 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 297,00 & 299,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-propil-1H-indazol-3-il)metanol (**186b**)

El compuesto **186b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-1-propil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**186a**) (3,85 g, 12,96 mmol) en DCM (75 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 32,4 mL, 32,4 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, (5-bromo-1-propil-1H-indazol-3-il)metanol (**186b**) (2,325 g, 66,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, *J* = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 4,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,81 (h, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 269,0 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**186c**)

El compuesto **186c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-propil-1H-indazol-3-il)metanol (**186b**) (2,325 g, 8,64 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,492 g, 9,50 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1,868 g, 10,37 mmol) y una solución de DCAD (3,49 g, 9,50 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AU, 2-(2-((5-bromo-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**186c**) (2,651 g, 71,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+): 431,1/433,0 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**186d**)

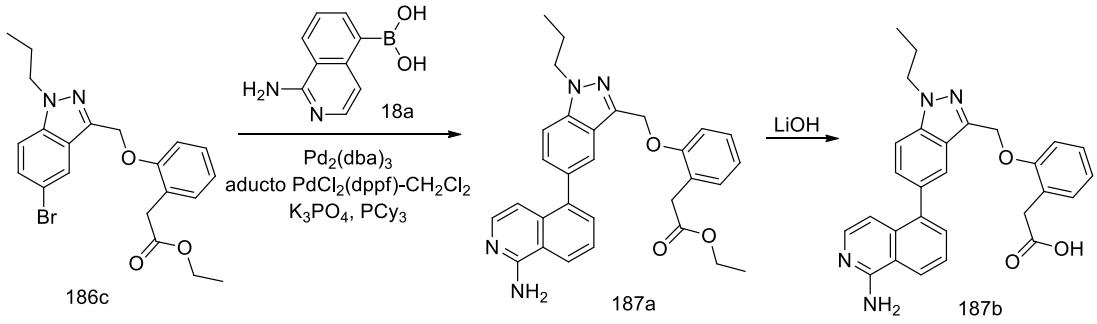
El compuesto **186d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**186c**) (550 mg, 1,275 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (312 mg, 1,66 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,275 mL, 5,10 mmol), PCy_3 (71,5 mg, 0,255 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (117 mg, 0,128 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (104 mg, 0,128 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de

etilo (**186d**) (203 mg, 32,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 495,20 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**186e**)

El compuesto **186e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**186d**) (203 mg, 0,410 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (51,7 mg, 1,231 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**186e**) (29,4 mg, 15,35 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,07 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,08 – 7,95 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,98 – 1,79 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 467,2(M+1); (ES-): 465,2 (M-1).

Esquema 187



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**187b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187a**)

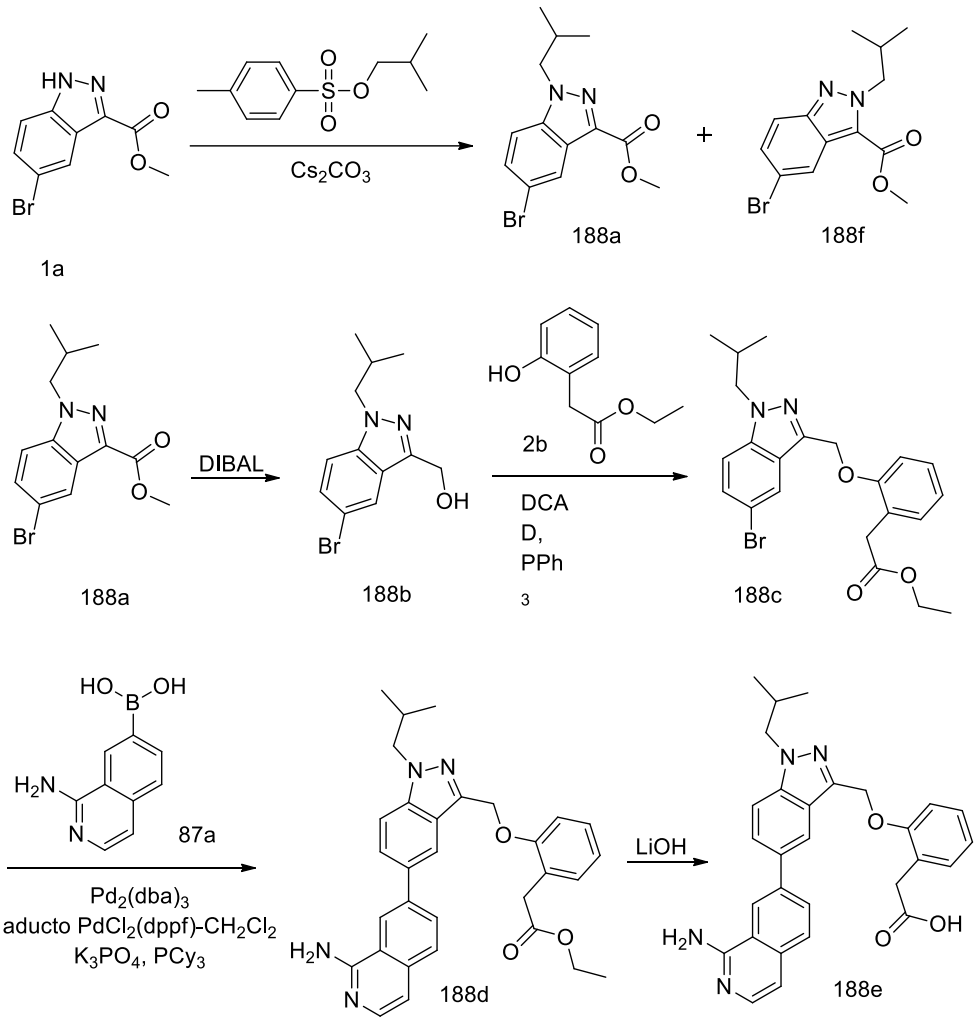
El compuesto **187a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**186c**) (550 mg, 0,128 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (240 mg, 0,128 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,275 mL, 5,101 mmol), PCy_3 (71,5 mg, 0,256 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (117 mg, 0,13 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (104 mg, 0,13

mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187a**) (259 mg, 0,041 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**187b**)

El compuesto **187b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187a**) (259 mg, 0,524 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (65,9 mg, 1,571 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-propil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**187b**) (78,4 mg, 32,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,00 – 1,81 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 467,2 (M+1); (ES-): 465,1 (M-1).

Esquema 188



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**188e**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-isobutil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**188a**) y 5-bromo-2-isobutil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**188f**)

Los compuestos **188a** y **188f** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (5,59 g, 21,90 mmol) en DMF (60 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (14,27 g, 43,8 mmol) y 4-metilbencensulfonato de isobutilo (5 g, 21,90 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, 5-bromo-1-isobutil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**188a**) (4,2 g, 61,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,23 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 6H); MS (ES+): 311,00 & 313,00 (M+1); 333,00 & 335,00 (M+Na) y 5-bromo-2-isobutil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**188f**) (2,4 g, 7,71 mmol, 35,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 - 8,09 (m, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 1H), 4,66 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,26 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 6H); MS (ES+): 311,00 & 313,05 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**188b**)

El compuesto **188b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-1-isobutil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**188a**) (4,2 g, 13,50 mmol) en DCM (75 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 33,7 mL, 33,7 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, (5-bromo-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**188b**) (2,555 g, 66,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,32 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,18 (dt, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); MS (ES+): 283,0/285,0 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**188c**)

El compuesto **188c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metanol (**188b**) (2,555 g, 9,02 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,60 g, 9,93 mmol) y 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1,951 g, 10,83 mmol) y una solución de DCAD (3,64 g, 9,93 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AU, 2-(2-((5-bromo-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**188c**) (2,530 g, 63,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 445,1/447,1.

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**188d**)

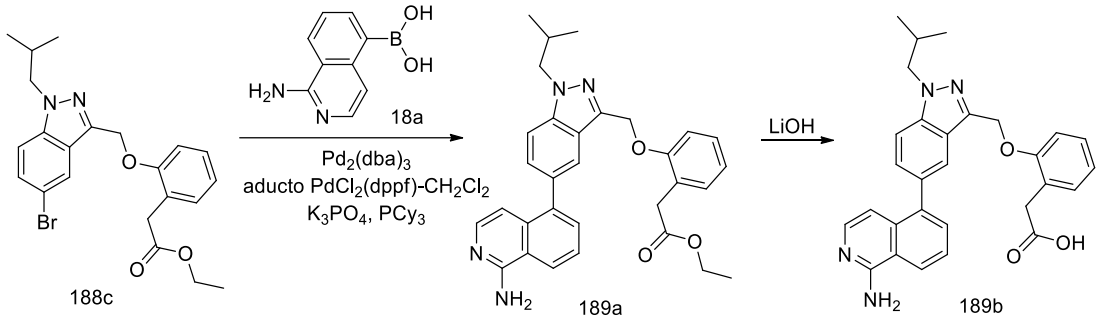
El compuesto **188d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**188c**) (550 mg, 1,235 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (302 mg, 1,605 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,235 mL, 4,94 mmol), PCy_3 (69,3 mg, 0,247 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (113 mg, 0,123 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (101 mg, 0,123 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**188d**) (300 mg, 47,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 509,2

(M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**188e**)

El compuesto **188e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**188d**) (300 mg, 0,590 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (74,3 mg, 1,770 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**188e**) (83,7 mg, 29,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,50 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D2O intercambiable), 8,99 – 8,90 (m, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,34 – 8,27 (m, 1H), 8,08 – 7,94 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,99 – 6,82 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,35 – 2,16 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); MS (ES+): 481,2 (M+1); (ES-): 479,2 (M-1).

Esquema 189



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**189b**)

Etapa 1:Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**189a**)

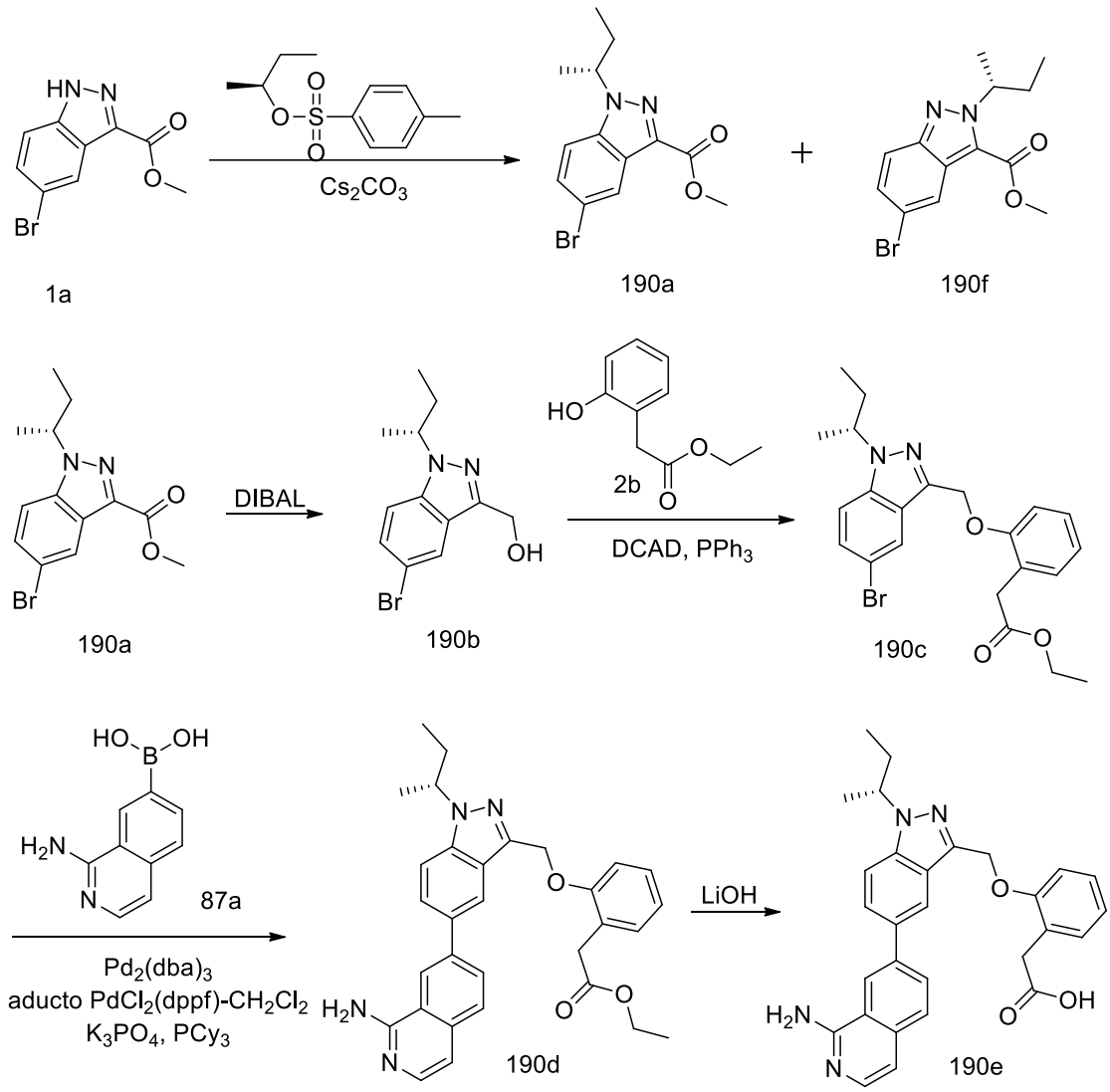
El compuesto **189a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**188c**) (550 mg, 1,235 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (232 mg, 1,235 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,235 mL, 4,94 mmol), PCy_3 (69,3 mg, 0,247 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (113 mg, 0,123 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (101 mg, 0,123 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método

AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**189a**) (193 mg, 30,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 509,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**189b**)

El compuesto **189b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**189a**) (193 mg, 0,379 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (47,8 mg, 1,138 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**189b**) (59 mg, 32,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 3H), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,37 – 2,17 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); MS (ES+): 481,2 (M+1); (ES-): 479,2 (M-1).

Esquema 190



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**190e**)

Etapa 1: Preparación de (R)- 5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**190a**) y (R)- 5-bromo-2-(*sec*-butil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**190f**)

Los compuestos **190a** y **190f** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (6,70 g, 26,3 mmol) en DMF (60 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (17,13 g, 52,6 mmol) y (S)- 4-metilbencensulfonato de (*sec*-butilo) (6 g, 26,3 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, (R)- 5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**190a**) (4,05 g, 49,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 9,1, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 5,03 - 4,79 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,03 - 1,77 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,67 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+):

311,00 & 313,00 (M+1); 333,00 & 335,00 (M+Na) y (R)- 5-bromo-2-(*sec*-butil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**190f**) (3,0 g, 36,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,79 - 5,59 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,13 - 1,81 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,70 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 311,00 & 313,05 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (R)-(5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metanol (**190b**)

El compuesto **190b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de (R)- 5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**190a**) (4,0 g, 12,85 mmol) en DCM (75 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 32,1 mL, 32,1 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método R, (R)-(5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metanol (**190b**) (2,125 g, 58,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; MS (ES+): 283,00 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (R)- 2-(2-((5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190c**)

El compuesto **190c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (R)-(5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metanol (**190b**) (2,0 g, 7,06 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,038 g, 7,77 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1,527 g, 8,48 mmol) y una solución de DCAD (2,85 g, 7,77 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AU, (R)- 2-(2-((5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190c**) (1,258 g, 40,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+): 445,1/447,1 (M+1); (ES-): 443,0/445,0 (M-1).

Etapa 4: Preparación de (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190d**)

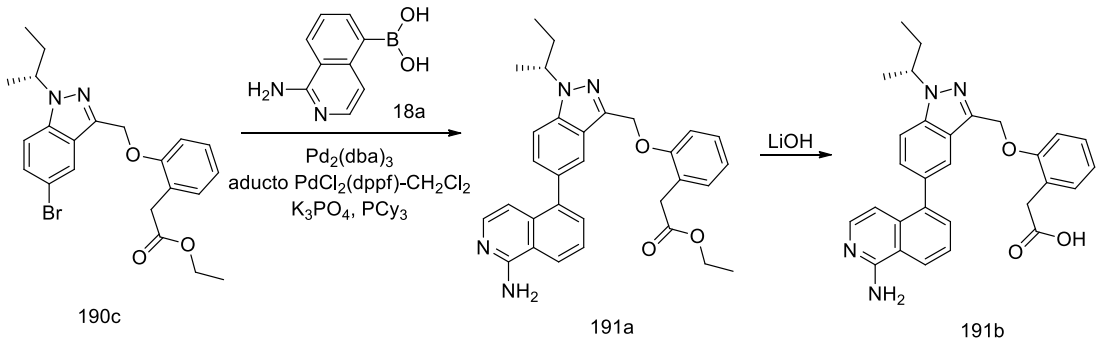
El compuesto **190d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190c**) (600 mg, 1,347 mmol) en dioxano/MeTHF (20 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (329 mg, 1,751 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,347 mL, 5,39 mmol), PCy_3 (76 mg, 0,269 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (123 mg, 0,135 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (110 mg, 0,135 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190d**) (270 mg, 39,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+): 509,30 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**190e**)

El compuesto **190e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190d**) (270 mg, 0,531 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (66,8 mg, 1,593 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**190e**) (11,4 mg, 4,47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 (s, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 – 7,98 (m, 1H), 7,98 – 7,86 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,90 – 4,77 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,08 – 1,81 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,69 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 481,2 (M+1); (ES-): 479,1 (M-1); Rotación óptica: -23,158 [0,095, MeOH].

Esquema 191



190c 191a 191b

Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**191b**)

Etapa 1: Preparación de (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**191a**)

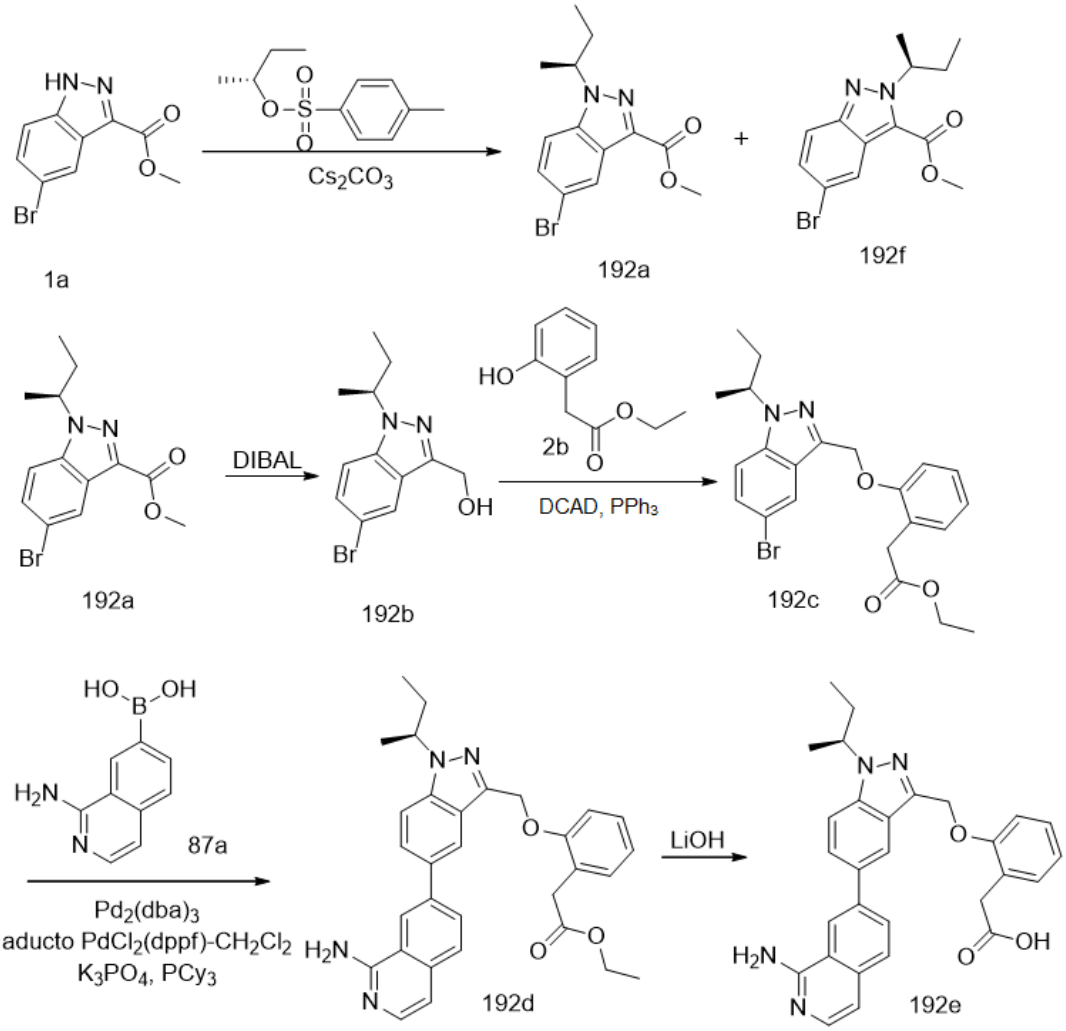
El compuesto **191a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190c**) (600 mg, 1,347 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (253 mg, 1,347 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,347 mL, 5,39 mmol), PCy_3 (76 mg, 0,269 mmol),

$Pd_2(dba)_3$ (123 mg, 0,135 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (110 mg, 0,135 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**191a**) (251 mg, 36,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 509,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**191b**)

El compuesto **191b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**191a**) (251 mg, 0,494 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (62,1 mg, 1,481 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**191b**) (56,8 mg, 23,95 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,26 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,81 (m, 3H), 7,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,90 – 4,75 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,12 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,80 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 481,2 (M+1); (ES-): 479,1 (M-1); Rotación óptica: -11,667 [0,12, MeOH].

Esquema 192



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**192e**)

Etapa 1: Preparación de (S)- 5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**192a**) y (S)- 5-bromo-2-(*sec*-butil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**192f**)

Los compuestos **192a** y **192f** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (6,70 g, 26,3 mmol) en DMF (60 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (17,13 g, 52,6 mmol) y (S)- 4-metilbencensulfonato de (*sec*-butilo) (6 g, 26,3 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, (S)- 5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**192a**) (4,03 g, 49,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 9,1, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 4,97 - 4,82 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,05 - 1,78 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,67 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 311,05 & 313,00 (M+1); 333,00 & 335,00 (M+Na) y (S)- 5-bromo-2-(*sec*-butil)-2H-

indazol-3-carboxilato de metilo (**192f**) (2,5 g, 30,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (dt, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 9,0, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 5,76 - 5,59 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,11 - 1,77 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,69 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 311,05 & 313,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (S)-(5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metanol (**192b**)

El compuesto **192b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de (S)- 5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**192a**) (4,0 g, 12,85 mmol) en DCM (75 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 32,1 mL, 32,1 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método R, (S)-(5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metanol (**192b**) (2,770 g, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ES+): 283,0/285,0 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)- 2-(2-((5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192c**)

El compuesto **192c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (S)-(5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metanol (**192b**) (2,650 g, 9,36 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,70 g, 10,29 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (2,024 g, 11,23 mmol) y una solución de DCAD (3,78 g, 10,29 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AU, (S)- 2-(2-((5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192c**) (1,407 g, 33,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+): 445,0/447,0 (M+1).

Etapa 4: Preparación de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192d**)

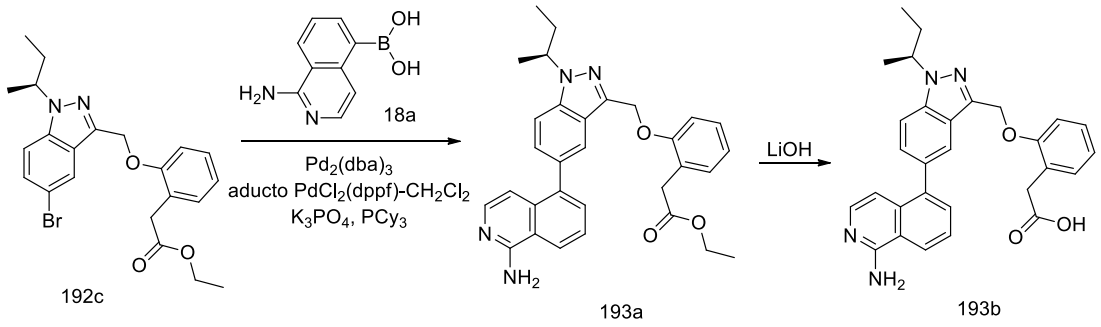
El compuesto **192d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192c**) (600 mg, 1,347 mmol) en dioxano/MeTHF (20 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (329 mg, 1,751 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,347 mL, 5,39 mmol), PCy_3 (76 mg, 0,269 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (123 mg, 0,135 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (110 mg, 0,135 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192d**) (283 mg, 41,3 % de rendimiento) como un sólido

amarillo. MS (ES+): 509,20 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**192e**)

El compuesto **192e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192d**) (283 mg, 0,556 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (70 mg, 1,669 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**192e**) (58,7 mg, 21,95 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,39 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 1H), 7,99 – 7,88 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,90 – 4,76 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,10 – 1,79 (m, 2H), 1,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,69 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 481,2 (M+1); (ES-): 479,1 (M-1); Rotación óptica: +20,00 [0,14, MeOH].

Esquema 193



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**193b**)

Etapa 1: Preparación de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**193a**)

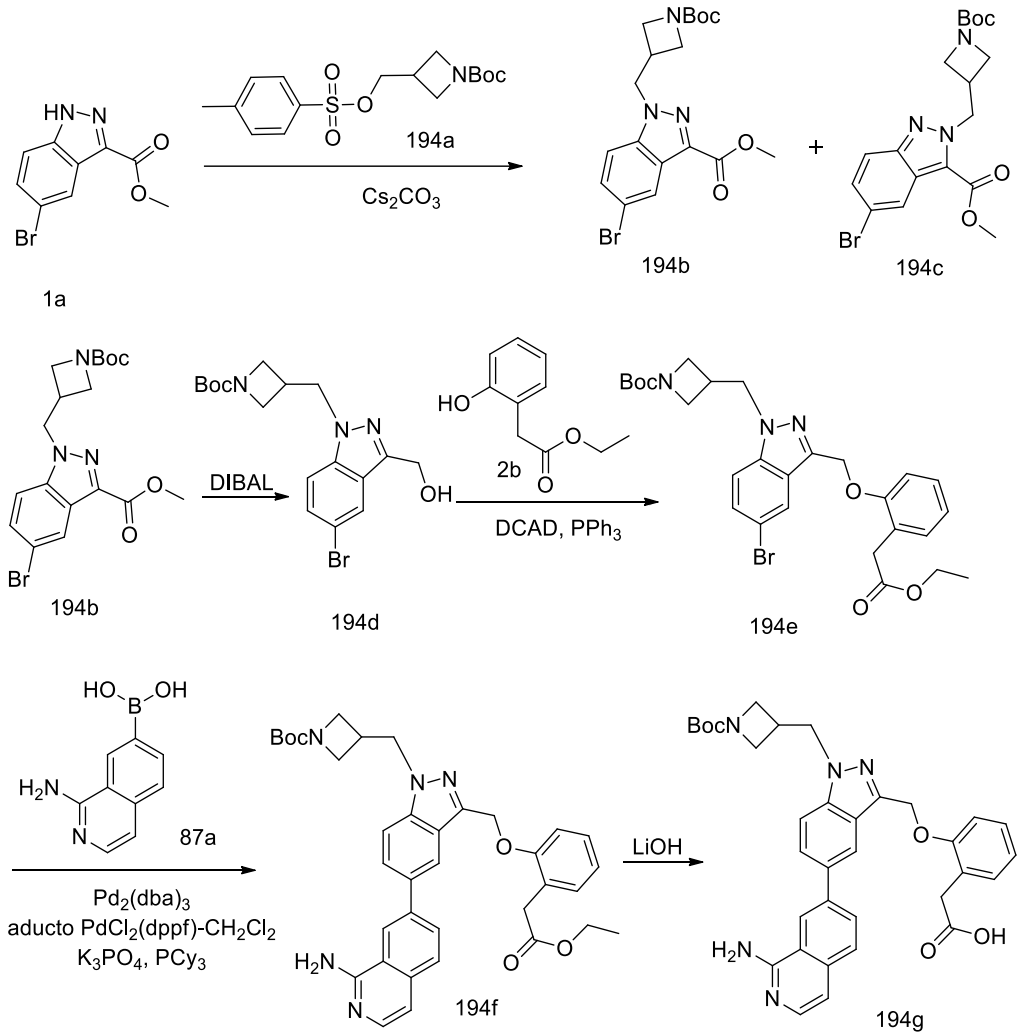
El compuesto **193a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-bromo-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192c**) (600 mg, 1,347 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (253 mg, 1,347 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,347 mL, 5,39 mmol), PCy_3 (76 mg, 0,269 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (123 mg, 0,135 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (110 mg, 0,135 mmol)

para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**193a**) (208 mg, 30,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+): 509,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**193b**)

El compuesto **193b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(*sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**193a**) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (51,5 mg, 1,227 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-*(sec*-butil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**193b**) (55 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,81 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,92 – 4,75 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,12 – 1,79 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 481,2 (M+1); (ES-): 479,1 (M-1); Rotación óptica: + 15,00 [0,12, MeOH].

Esquema 194



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**194g**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**194b**) y 5-bromo-2-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**194c**)

Los compuestos **194b** y **194c** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (13,00 g, 51,0 mmol) en DMF (60 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (33,2 g, 102 mmol) y 3-((tosiloxi)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**194a**) (17,4 g, 51,0 mmol, CAS N.° 892408-42-3) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, 5-bromo-1-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**194b**) (8,574 g, 39,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 424,1 y 426,1 (M+1), 446,1 y 448,0 (M+Na); y 5-bromo-2-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**194c**) (5,27 g,

24,37 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 424,1 y 426,1 (M+1), 446,0 y 448,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 3-((5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**194d**)

El compuesto **194d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-1-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**194b**) (8,574 g, 20,21 mmol) en DCM (75 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 50,5 mL, 50,5 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método R, 3-((5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**194d**) (4,182 g, 52 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; MS (ES+): 419,00 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 3-((5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**194e**)

El compuesto **194e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de 3-((5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**194d**) (3,882 g, 9,80 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,83 g, 10,78 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (2,118 g, 11,76 mmol) y una solución de DCAD (3,96 g, 10,78 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AV, 3-((5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**194e**) (471 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 558,2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 3-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**194f**)

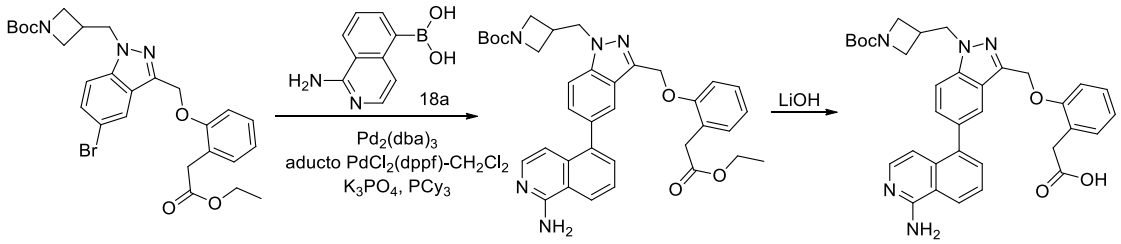
El compuesto **194f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 3-((5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**194e**) (275 mg, 0,492 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (120 mg, 0,640 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,492 mL, 1,970 mmol), PCy_3 (27,6 mg, 0,098 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (45,1 mg, 0,049 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (40,2 mg, 0,049 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 3-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**194f**) (283 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo; (ES+): 622,30 (M+Na).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-(*ter*-

butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**194g**)

El compuesto **194g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 3-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**194f**) (83 mg, 0,133 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (16,81 mg, 0,400 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**194g**) (31,2 mg, 39,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,46 – 8,37 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 – 7,95 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,20 – 3,01 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); MS (ES+): 594,3 (M+1); (ES-): 592,2 (M-1).

Esquema 195



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**195b**)

Etapa 1: Preparación de 3-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**195a**)

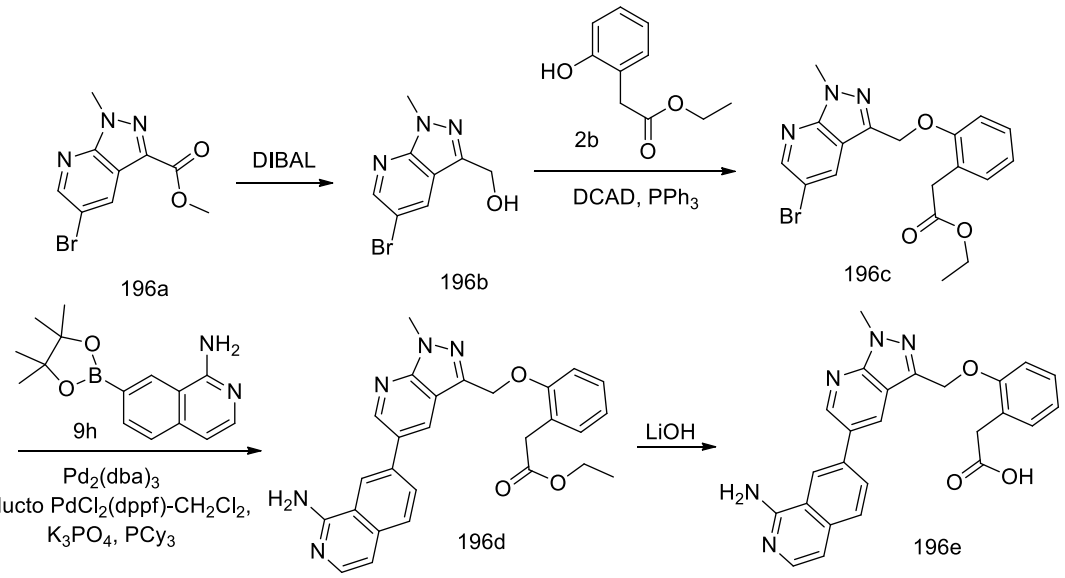
El compuesto **195a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 3-((5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**194e**) (275 mg, 0,492 mmol) en dioxano/MeTHF (25 mL, 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (93 mg, 0,492 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,492 mL, 1,970 mmol), PCy_3 (27,6 mg, 0,098 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (45,1 mg, 0,049 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (40,2 mg, 0,049 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 3-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**195a**) (92

mg, 30,1 %) como un sólido amarillo; MS (ES+): 622,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**195b**)

El compuesto **195b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 3-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**195a**) (92 mg, 0,148 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (18,63 mg, 0,444 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((1-(*ter*-butoxicarbonil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**195b**) (43,7 mg, 49,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,90 – 7,81 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 1,38 (s, 9H); MS (ES+): 594,3 (M+1); (ES-): 592,3 (M-1).

Esquema 196



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**196e**)

Etapa 1: Preparación de (5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanol (**196b**)

El compuesto **196b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-

carboxilato de metilo (**196a**) (600 mg, 2,222 mmol; CAS#: 916326-80-2) en DCM (20 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en diclorometano 1M, 5,55 mL, 5,55 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método J, (5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanol (**196b**) (400 mg, 74,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,48 - 5,37 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H); MS (ES+): 242,00 & 244,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196c**)

El compuesto **196c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanol (**196b**) (400 mg, 1,652 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de PPh_3 (520 mg, 1,983 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (328 mg, 1,818 mmol) y una solución de DCAD (728 mg, 1,983 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 2-(2-((5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196c**) (450 mg, 67,4 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 8,7, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 7,4, 3,3, 1,4 Hz, 2H), 6,93 (td, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 404,10 & 406,10 (M+1); 426,00 & 428,00 (M+Na); MS (ES-): 402,10 & 404,00 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196d**)

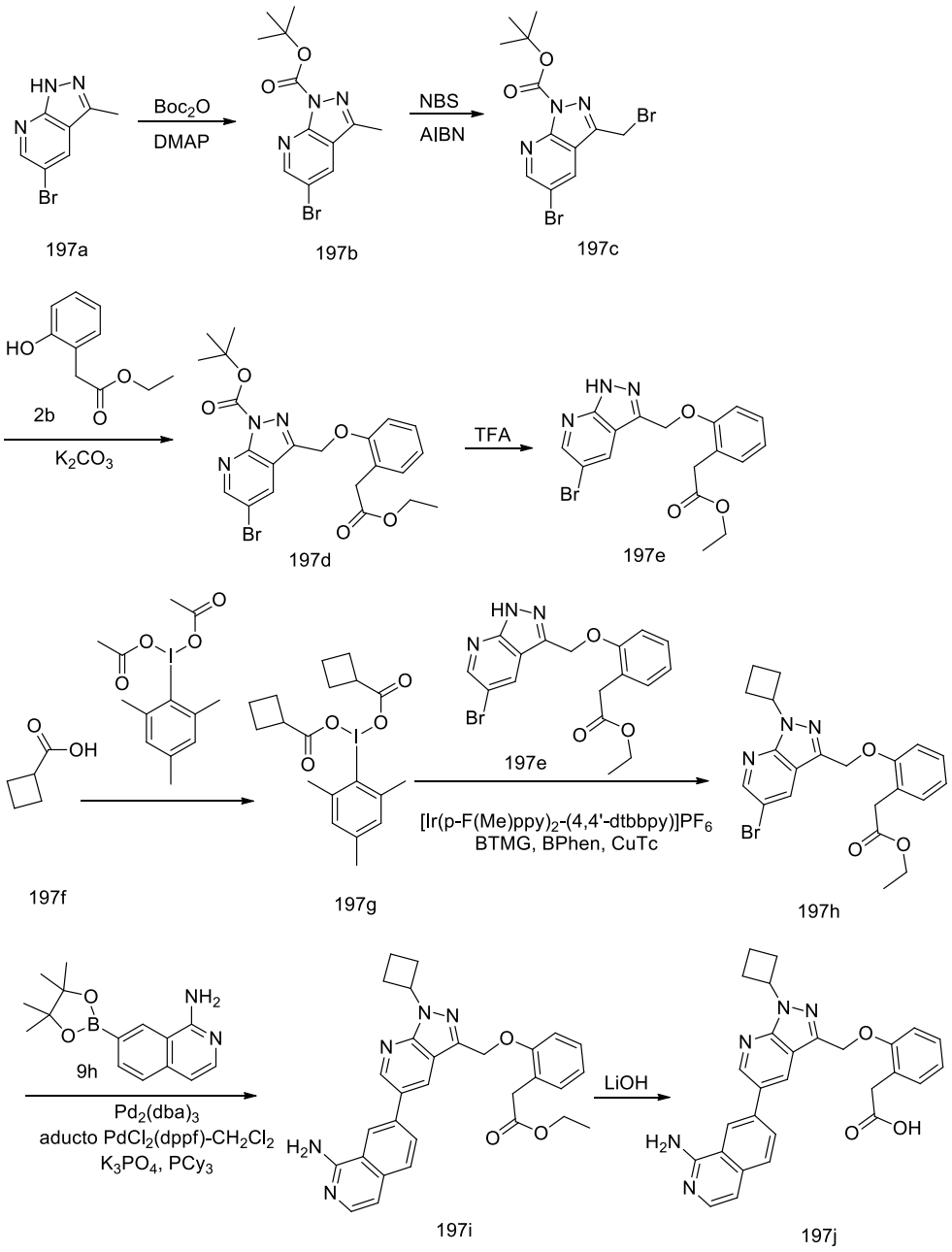
El compuesto **196d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196c**) (220 mg, 0,544 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (221 mg, 0,816 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,088 mL, 2,177 mmol), PCy_3 (30,5 mg, 0,109 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (44,4 mg, 0,054 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (49,8 mg, 0,054 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AY, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196d**) (80 mg, 31,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,63 (q, J = 7,1

Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 0,72 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 468,15 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**196e**)

El compuesto **196e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196d**) (80 mg, 0,171 mmol) en THF/MeOH (4 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (43,1 mg, 1,027 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**196e**) (32 mg, 42,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,39 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,18 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,54 (s, 2H); MS (ES+): 440,15 (M+1); (ES-): 438,10 (M-1).

Esquema 197



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**197j**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**197b**)

A una solución de 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (**197a**) (3 g, 14,15 mmol; CAS N.°: 885223-65-4) en acetonitrilo (60 mL) se agregó anhídrido Boc (3,28 mL, 14,15 mmol), DMAP (1,728 g, 14,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgnánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso

de el Método I para obtener 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**197b**) (4 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,61 (s, 9H); MS (ES+): 334,00 & 336,00 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-3-(bromometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**197c**)

Una mezcla de 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**197b**) (2 g, 6,41 mmol), NBS (1,254 g, 7,05 mmol), AIBN (0,105 g, 0,641 mmol) en CCl_4 (30 mL) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se diluyó con EtOAc. La capa orgnánica se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método I para obtener 5-bromo-3-(bromometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**197c)** (1,25 g, 49,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 1,63 (s, 9H); MS (ES+): 289,80 & 291,85 (M-Boc+1).

Etapa 3: Preparación de 5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**197d**)

El compuesto **197d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 106 a partir de 5-bromo-3-(bromometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**197c**) (1,2 g, 3,07 mmol) en DMF (30 mL) mediante el uso de K_2CO_3 (1,27 g, 9,21 mmol) y 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (0,664 g, 3,68 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BB, 5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**197d**) (500 mg, 33,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 7,8, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 7,7, 5,2, 3,0 Hz, 2H), 6,96 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,63 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 390,05 & 392,10 (M-Boc+1); 512,10 & 514,10 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197e**)

El compuesto **197e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 9 a partir de 5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**197d**) (550 mg, 1,122 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de TFA (0,86 mL, 11,22 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método T, 2-(2-((5-bromo-1H-

pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197e**) (438 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 390,00 & 392,00 (M+1); 412,00 & 414,00 (M+Na); (ES-): 388,00 & 390,00 (M-1).

Etapa 5: Preparación de bis(ciclobutancarboxilato) de yodomesitileno (**197g**)

El compuesto **197g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 9, a partir de diacetato de yodomesitileno (2 g, 5,49 mmol; CAS N.° 33035-41-5) en tolueno (40 mL) mediante el uso de ácido ciclobutancarboxílico (**197f**) (1,1 g, 10,98 mmol; CAS N.° 3721-95-7) para obtener, después del preparación, bis(ciclobutancarboxilato) de yodomesitileno (**197g**) (2,440 g, 100 % de rendimiento), que se usó la siguiente Etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197h**)

El compuesto **197h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 9 a partir de 2-(2-((5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197e**) (450 mg, 1,153 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) mediante el uso de bis(ciclobutancarboxilato) de yodomesitileno (**197g**) (1025 mg, 2,306 mmol), $[Ir(p\text{-}F(Me)ppy)_2\text{-}(4,4'\text{-}dtbbpy)]PF_6$ (11,28 mg, 0,012 mmol), 2-*ter*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (BTMG, 395 mg, 2,306 mmol), 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (BFen, 115 mg, 0,346 mmol) y tiofen-2-carboxilato de cobre(I) (CuTC) (44 mg, 0,231 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método J, 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197h**) (200 mg, 39,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 444,10 & 446,10 (M+1).

Etapa 7: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197i**)

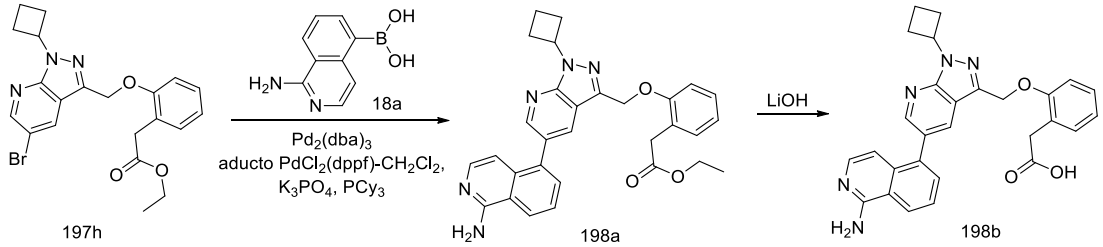
El compuesto **197i** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197h**) (100 mg, 0,225 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (73,0 mg, 0,27 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,450 mL, 0,900 mmol), PCy_3 (12,62 mg, 0,045 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$ (18,38 mg, 0,023 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (20,61 mg, 0,023 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197i**) (80 mg, 70,0 %

de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 508,20 (M+1).

Etapa 8: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**197j**)

El compuesto **197j** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197i**) (80 mg, 0,158 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (39,7 mg, 0,946 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**197j**) (32 mg, 42,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,59 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,32 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,99 – 6,86 (m, 1H), 5,59 – 5,51 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,85 – 2,64 (m, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 2H), 2,01 – 1,84 (m, 2H); MS (ES+): 480,20 (M+1); (ES-): 478,10 (M-1).

Esquema 198



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**198b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**198a**)

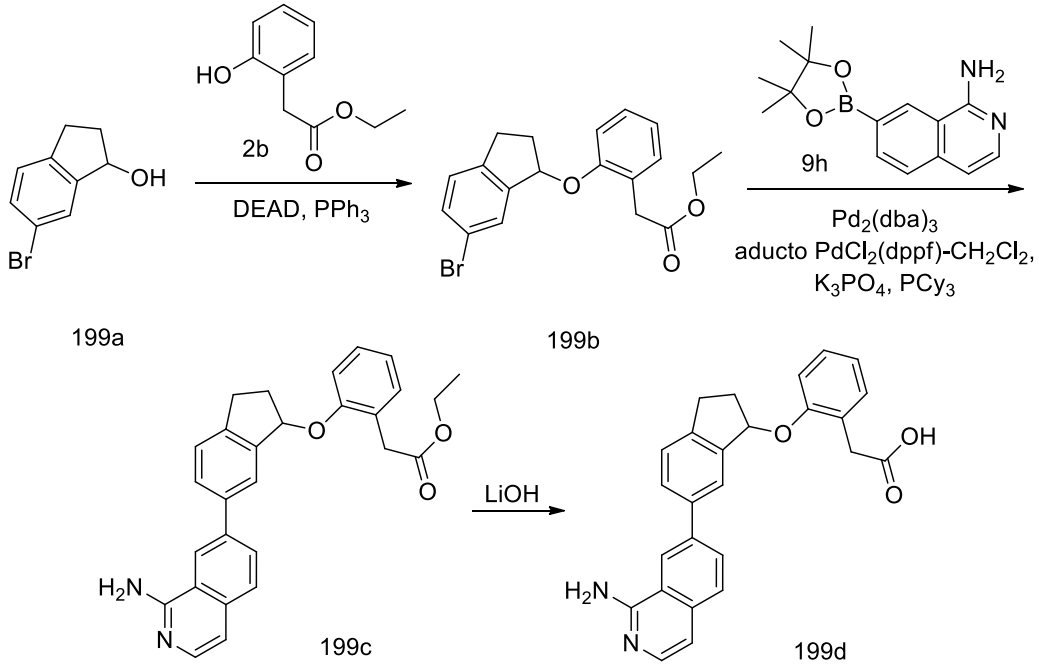
El compuesto **198a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197h**) (100 mg, 0,225 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (63,5 mg, 0,338 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (18,38 mg, 0,023 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 0,450 mL, 0,900 mmol), PCy_3 (12,62 mg, 0,045 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (20,61 mg, 0,023 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**198a**) (80 mg, 070,0 % de

rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 508,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**198b**)

El compuesto **198b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**198a**) (80 mg, 0,158 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (39,7 mg, 0,946 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**198b**) (20 mg, 26,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 5,64 – 5,51 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,84 – 2,69 (m, 2H), 2,57 – 2,51 (m, 2H), 2,00 – 1,87 (m, 2H).; MS (ES+): 480,20 (M+1); (ES-): 478,10 (M-1).

Esquema 199



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**199d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**199b**)

El compuesto **199b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 8 a partir de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**199a**) (400 mg, 1,877 mmol; CAS N.° 75476-86-7) en DCM (10 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (372 mg, 2,065 mmol), PPh_3 (591 mg, 2,253 mmol) y una solución de DEAD (392 mg, 2,253 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**199b**) (380 mg, 53,9 % de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES+): 397,00 & 399,00 (M+Na); (ES-): 373,00 & 375,00 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**199c**)

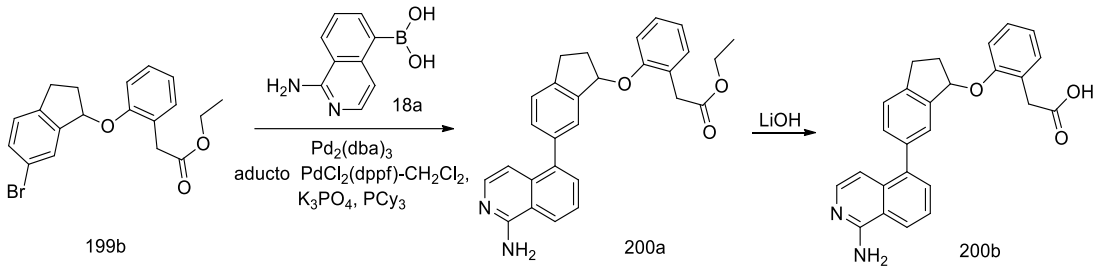
El compuesto **199c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**199b**) (190 mg, 0,506 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (205 mg, 0,759 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 1,013 mL, 2,025 mmol), PCy_3 (28,4 mg, 0,101 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (41,3 mg, 0,051 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (46,4 mg, 0,051 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**199c**) (120 mg, 54,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 439,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**199d**)

El compuesto **199d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**199c**) (120 mg, 0,274 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (68,9 mg, 1,642 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**199d**) (45 mg, 40,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,91 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,17 (m, 4H), 6,93 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,91 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 3,02 – 2,87 (m, 1H), 2,77 – 2,61 (m, 1H), 2,11 – 1,95 (m,

1H); MS (ES+): 411,10 (M+1); (ES-): 409,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{22}N_2O_3$.HCl. 1,25H_2O: C, 66,52; H, 5,48; Cl, 7,55; N, 5,97; Encontrado: C, 66,53; H, 5,41; Cl, 7,29; N, 5,96.

Esquema 200



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**200b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**200a**)

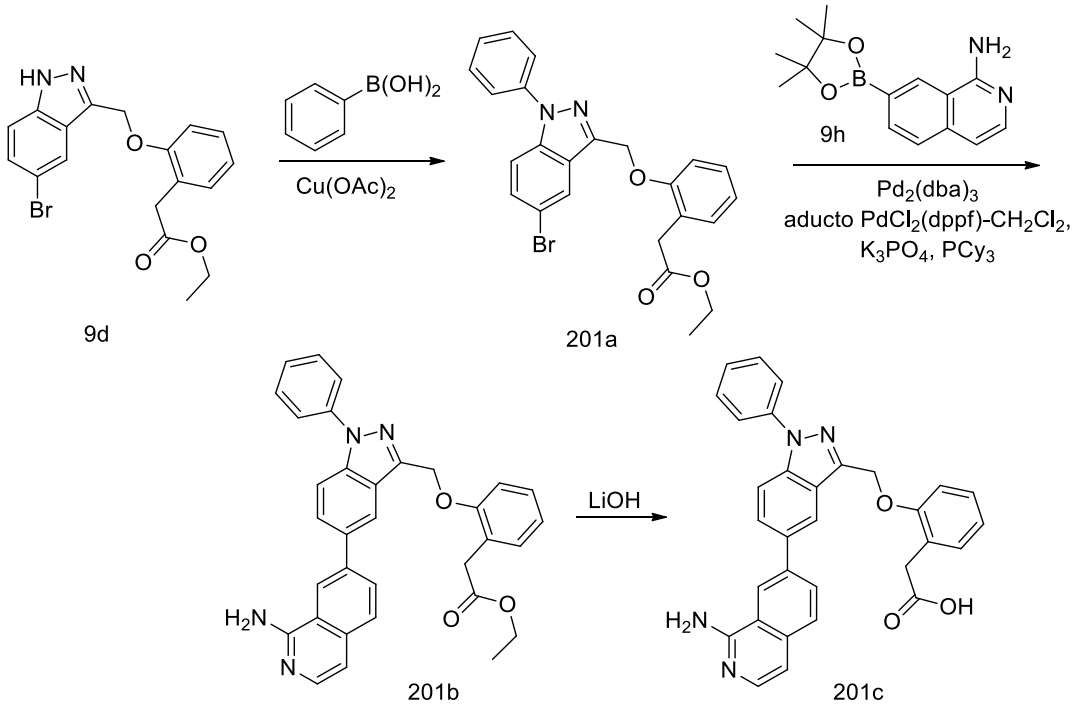
El compuesto **200a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**199b**) (190 mg, 0,506 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (143 mg, 0,759 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,013 mL, 2,025 mmol), PCy_3 (28,4 mg, 0,101 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (41,3 mg, 0,051 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (46,4 mg, 0,051 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**200a**) (120 mg, 54,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 439,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**200b**)

El compuesto **200b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**200a**) (120 mg, 0,274 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (68,9 mg, 1,642 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**200b**) (30 mg, 26,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,30

– 7,22 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 – 6,86 (m, 2H), 5,90 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 1H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,15 – 1,98 (m, 1H).; MS (ES+): 411,15 (M+1); (ES-): 409,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{22}N_2O_3$.HCl,2H_2O: C, 64,66; H, 5,64; N, 5,80; Encontrado: C, 64,91; H, 5,43; N, 5,93.

Esquema 201



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**201c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**201a**)

A una solución de 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**9d**) (1 g, 2,57 mmol) en THF (20 mL) se agregó ácido fenilborónico (0,626 g, 5,14 mmol), piridina (0,208 mL, 2,57 mmol), acetato de cobre (II) (0,233 g, 1,285 mmol) y filtros moleculares de 4 Å (1 g). La mezcla se calentó abierta al aire durante 15 h a 50 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método K para obtener 2-(2-((5-bromo-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**201a**) (0,85 g, 71,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 465,00 & 467,10 (M+1).

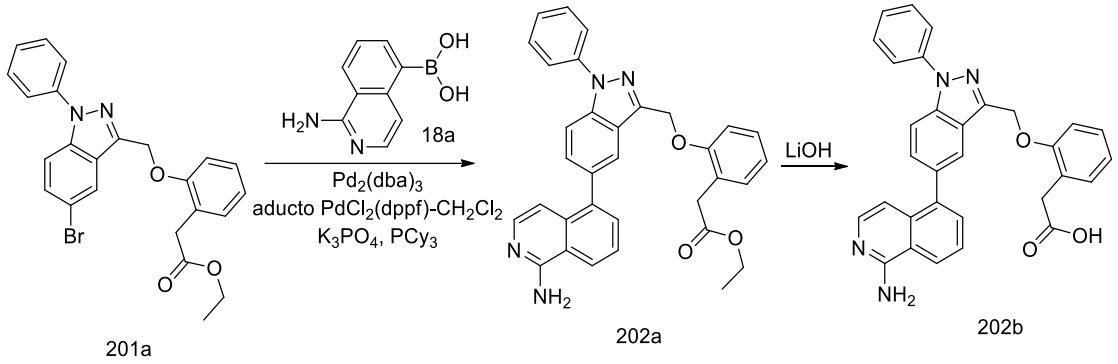
Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**201b**)

El compuesto **201b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**201a**) (200 mg, 0,430 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (174 mg, 0,645 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,860 mL, 1,719 mmol), PCy_3 (24,11 mg, 0,086 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (35,1 mg, 0,043 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (39,4 mg, 0,043 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**201b**) (120 mg, 52,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 4H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H, D2O intercambiable), 6,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,63 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 0,72 (dd, J = 7,7, 6,5 Hz, 3H); MS (ES+): 529,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**201c**)

El compuesto **201c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**201b**) (120 mg, 0,227 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (57,2 mg, 1,362 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**201c**) (65 mg, 57,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,01 (s, 1H), 8,49 - 8,39 (m, 2H), 8,16 – 7,98 (m, 3H), 7,90 – 7,79 (m, 2H), 7,75 – 7,58 (m, 3H), 7,47 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); MS (ES+): 501,20 (M+1); MS (ES-): 499,10 (M-1).

Esquema 202



201a 202a 202b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**202b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**202a**)

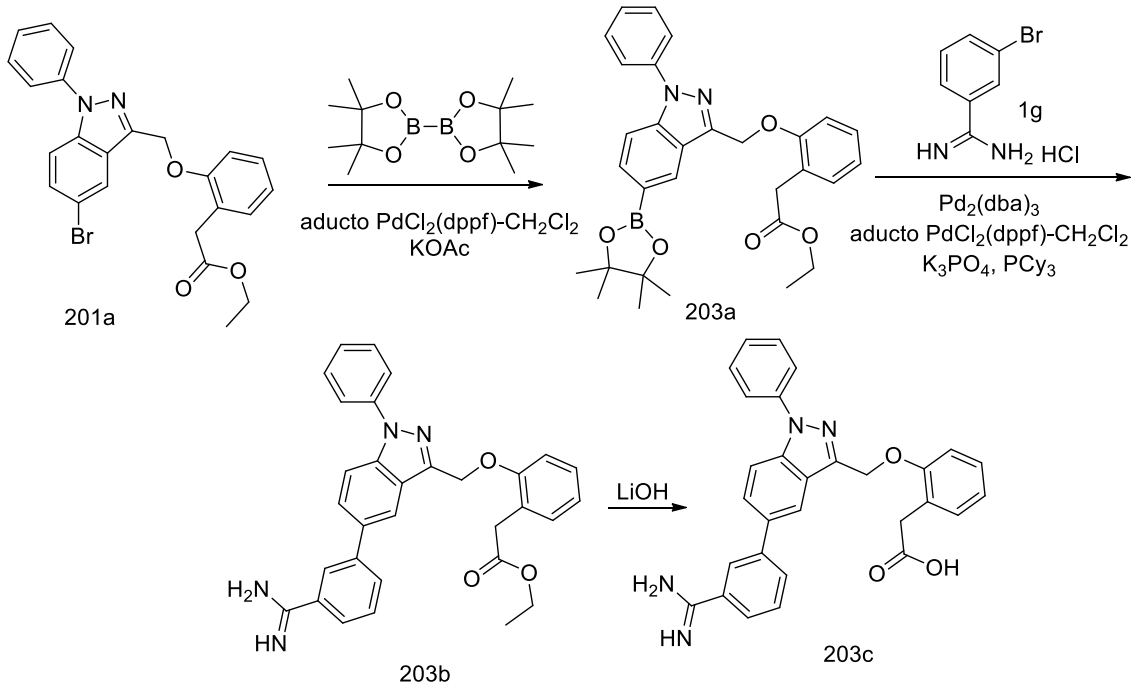
El compuesto **202a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**201a**) (200 mg, 0,430 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (121 mg, 0,645 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,860 mL, 1,719 mmol), PCy_3 (24,11 mg, 0,086 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (35,1 mg, 0,043 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (39,4 mg, 0,043 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**202a**) (120 mg, 52,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,51 (m, 5H), 7,46 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 3H, 2H intercambiable), 6,84 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,63 - 3,48 (m, 4H), 0,71 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 529,25 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**202b**)

El compuesto **202b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**202a**) (120 mg, 0,227 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (57,2 mg, 1,362 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**202b**) (60 mg, 52,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 – 7,94

(m, 3H), 7,91 – 7,81 (m, 3H), 7,70 – 7,62 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,52 (s, 2H); MS (ES+): 501,15 (M+1); MS (ES-): 499,10 (M-1).

Esquema 203



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**203c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((1-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**203a**)

El compuesto **203a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**201a**) (450 mg, 0,967 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) mediante el uso de BISPIN (491 mg, 1,934 mmol), KOAc (237 mg, 2,418 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (47,4 mg, 0,058 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AA, 2-(2-((1-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**203a**) (400 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 3H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,86 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,32 (s, 12H), 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+):

513,20 (M+1).

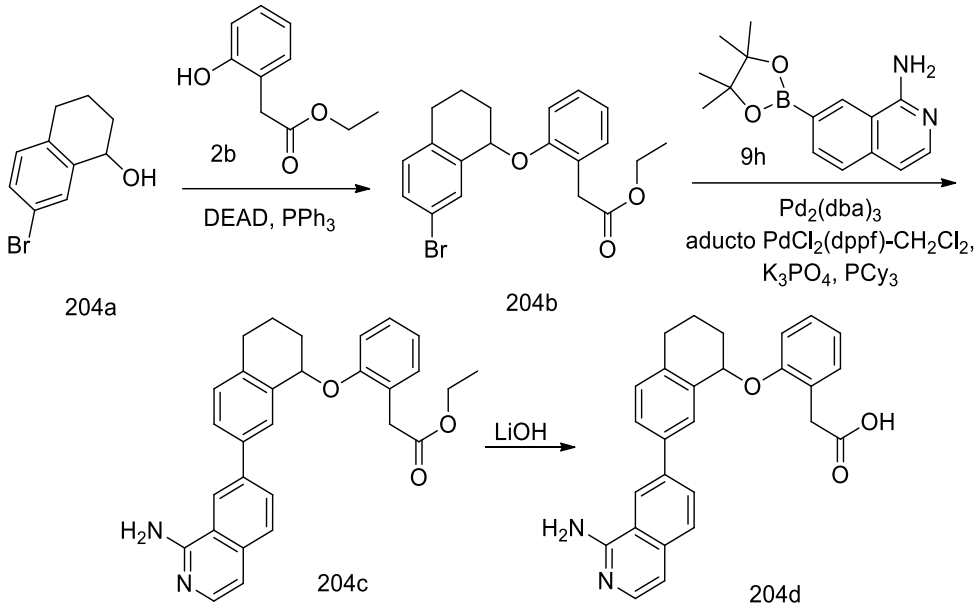
Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**203b**)

El compuesto **203b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**203a**) (400 mg, 0,781 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (368 mg, 1,561 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,561 mL, 3,12 mmol), PCy_3 (43,8 mg, 0,156 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (63,7 mg, 0,078 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (71,5 mg, 0,078 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AK, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**203b**) (200 mg, 50,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 4H), 8,30 (s, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 2H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,86 - 7,70 (m, 4H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,67 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 - 3,54 (m, 2H), 0,78 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 505,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**203c**)

El compuesto **203c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**203b**) (200 mg, 0,396 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (100 mg, 2,378 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-fenil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**203c**) (45 mg, 23,82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,51 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,89 – 7,79 (m, 3H), 7,73 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); MS (ES+): 477,20 (M+1); (ES-): 475,10 (M-1).

Esquema 204



Preparación de ácido 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)fenil)acético (**204d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**204b**)

El compuesto **204b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 8 a partir de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (**204a**) (500 mg, 2,202 mmol; CAS N.° 75693-15-1) en DCM (10 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (436 mg, 2,422 mmol), PPh_3 (693 mg, 2,64 mmol) y una solución de DEAD (460 mg, 2,64 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((7-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**204b**) (160 mg, 18,67 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 1H), 5,53 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,81 - 2,65 (m, 2H), 1,99 - 1,73 (m, 4H), 1,06 - 0,97 (m, 3H); MS (ES+): 411,00 & 413,00 (M+Na); MS (ES-): 387,10 & 389,00 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**204c**)

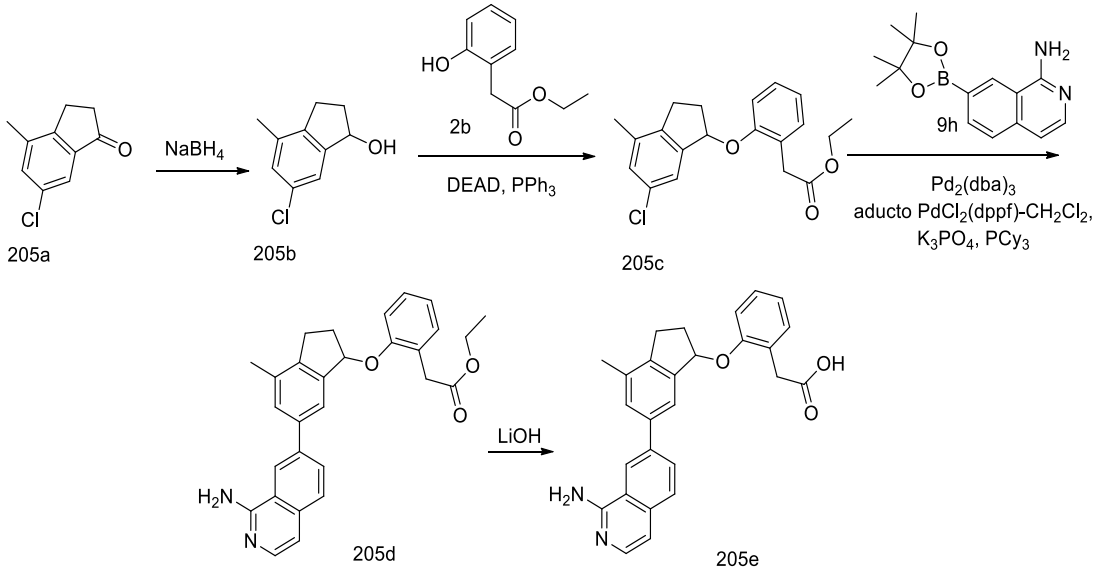
El compuesto **204c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**204b**) (160 mg, 0,411 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (167 mg, 0,617 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,822 mL, 1,644 mmol), PCy_3

(23,05 mg, 0,082 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (33,6 mg, 0,041 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (37,6 mg, 0,041 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**204c**) (140 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 4H, 2H intercambiable), 5,61 (m, 1H), 3,82 - 3,57 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,96 - 2,70 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,68 - 1,63 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 453,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)fenil)acético (**204d**)

El compuesto **204d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**204c**) (140 mg, 0,309 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (78 mg, 1,856 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)fenil)acético (**204d**) (55 mg, 41,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,98 - 11,45 (m, 2H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,89 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 – 7,96 (m, 1H), 7,86 – 7,76 (m, 2H), 7,73 – 7,63 (m, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 3H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 6,97 – 6,84 (m, 1H), 5,67 – 5,55 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,00 – 2,71 (m, 2H), 2,11 – 1,70 (m, 4H).; MS (ES+): 425,20 (M+1); (ES-): 423,10 (M-1).

Esquema 205



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**205e**)

Etapa 1: Preparación de 6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**205b**)

A una solución agitada de 6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**205a**) (900 mg, 4,98 mmol; CAS N.° 938-35-2) en MeOH anhidro (30 mL) se agregó $NaBH_4$ (283 mg, 7,47 mmol) a 0 °C en porciones pequeñas durante un período de 10 min y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con salmuera (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener 6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**205b**) (830 mg, 91 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,32 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,02 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 2,89 - 2,73 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,86 - 1,67 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**205c**)

El compuesto **205c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 8 a partir de 6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**205b**) (830 mg, 4,54 mmol) en THF (30 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1638 mg, 9,09 mmol), PPh_3 (2384 mg, 9,09 mmol) y una solución de DEAD (1583 mg, 9,09 mmol) en THF para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**205c**) (600 mg, 38,3 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 4H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 5,81 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03 - 1,89 (m, 1H), 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+): 345,10 (M+1); 367,10 & 369,10 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**205d**)

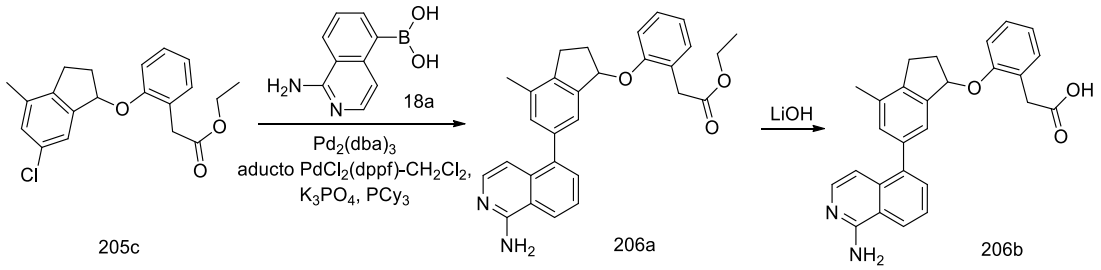
El compuesto **205d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**205c**) (200 mg, 0,58 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (235 mg, 0,870 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,160 mL, 2,32 mmol), PCy_3 (32,5 mg, 0,116 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (47,4 mg, 0,058 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (53,1 mg, 0,058 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el

uso de el Método Y, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**205d**) (200 mg, 76 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,50 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,93 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 5,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,07 - 2,92 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,75 - 2,61 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,07 - 1,91 (m, 1H), 0,79 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 453,20 (M+1);

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**205e**)

El compuesto **205e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**205d**) (200 mg, 0,442 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (111 mg, 2,65 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**205e**) (50 mg, 26,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) □ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,88 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 – 7,63 (m, 3H), 7,33 – 7,16 (m, 4H), 6,92 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,95 – 5,82 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,11 – 2,96 (m, 1H), 2,93 – 2,79 (m, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,10 – 1,95 (m, 1H); MS (ES+): 425,15 (M+1); MS (ES-): 423,10 (M-1).

Esquema 206



205c 206a 206b

Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**206b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**206a**)

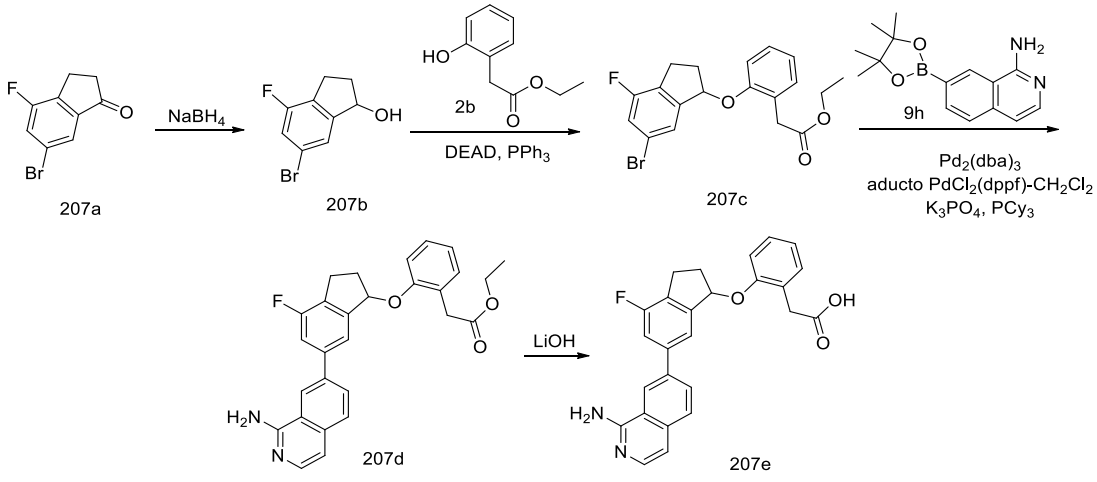
El compuesto **206a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-

il)oxi)fenil)acetato de etilo (**205c**) (200 mg, 0,58 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (164 mg, 0,87 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,160 mL, 2,32 mmol), PCy_3 (32,5 mg, 0,116 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (47,4 mg, 0,058 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (53,1 mg, 0,058 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**206a**) (100 mg, 38,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 453,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**206b**)

El compuesto **206b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**206a**) (100 mg, 0,221 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de LiOH.H_2O (55,6 mg, 1,326 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**206b**) (26 mg, 27,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 – 7,76 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,13 (m, 5H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,94 – 5,83 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,13 – 3,00 (m, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 1H), 2,81 – 2,66 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,12 – 1,97 (m, 1H).; MS (ES+): 425,20 (M+1); (ES-): 423,10 (M-1).

Esquema 207



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-

inden-1-il)oxi)fenil)acético (**207e**)

Etapa 1: Preparación de 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**207b**)

El compuesto **207b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 205 a partir de 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**207a**) (950 mg, 4,15 mmol) en MeOH anhidro (20 mL) mediante el uso de $NaBH_4$ (235 mg, 6,22 mmol) para obtener, después del preparación, 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**207b**) (840 mg, 88 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,50 (dd, J = 5,9, 1,6 Hz, 1H), 5,07 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,98 - 2,79 (m, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 1H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 1,91 - 1,70 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**207c**)

El compuesto **207c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 8 a partir de 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**207b**) (840 mg, 3,64 mmol) en THF (20 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1310 mg, 7,27 mmol), PPh_3 (1907 mg, 7,27 mmol) y una solución de DEAD (1266 mg, 7,27 mmol) en THF para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**207c**) (800 mg, 56,0 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,88 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,94 - 2,78 (m, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 393,00 & 395,00 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**207d**)

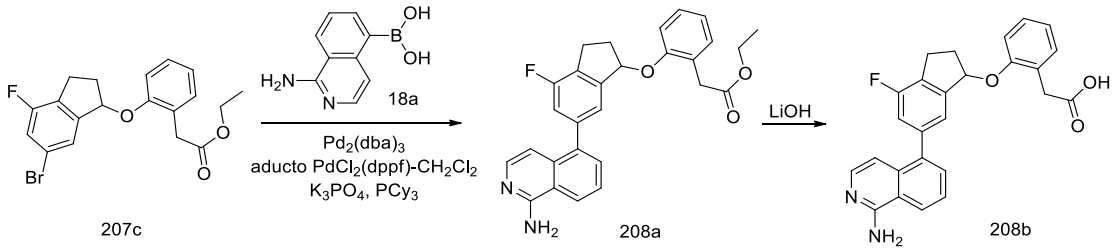
El compuesto **207d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**207c**) (200 mg, 0,509 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (206 mg, 0,763 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,017 mL, 2,034 mmol), PCy_3 (28,5 mg, 0,102 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (41,5 mg, 0,051 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (46,6 mg, 0,051 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**207d**) (100 mg, 43,1 % de rendimiento) como un aceite

transparente; MS (ES+): 457,20 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**207e**)

El compuesto **207e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**207d**) (100 mg, 0,219 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (55,2 mg, 1,314 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**207e**) (65 mg, 69,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,41 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,18 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,71 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,17 (m, 4H), 6,94 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,95 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 3,03 - 2,90 (m, 1H), 2,81 - 2,65 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -117,55; MS (ES+): 429,10 (M+1); (ES-): 427,05 (M-1).

Esquema 208



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**208b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**208a**)

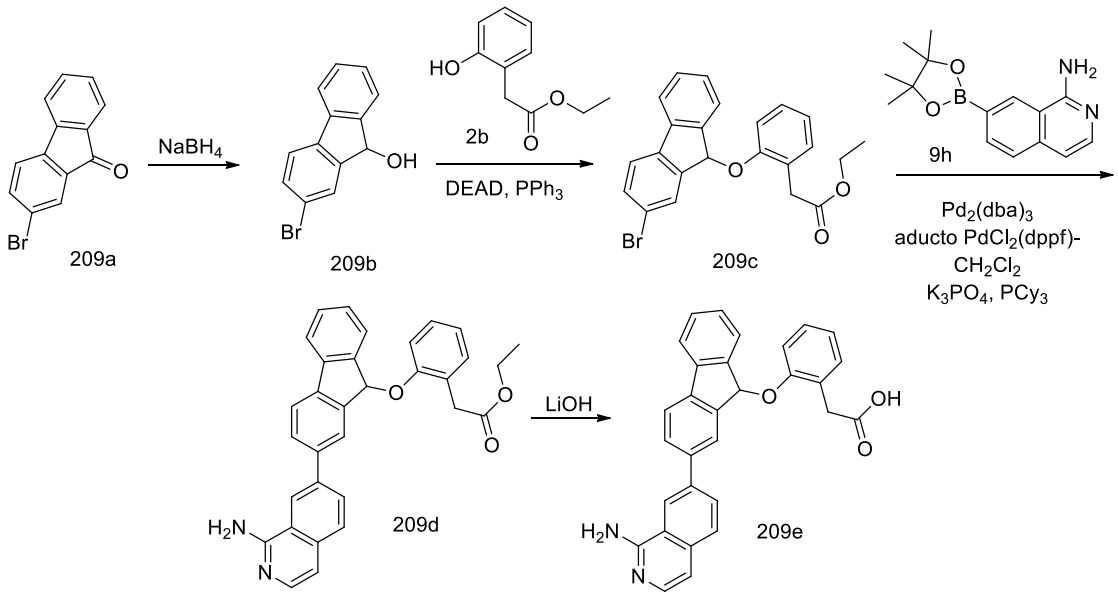
El compuesto **208a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**207c**) (200 mg, 0,509 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (143 mg, 0,763 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,017 mL, 2,034 mmol), PCy_3 (28,5 mg, 0,102 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (41,5 mg, 0,051 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (46,6 mg, 0,051 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**208a**) (100 mg, 43,1 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+):

457,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**208b**)

El compuesto **208b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**208a**) (100 mg, 0,219 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (55,2 mg, 1,314 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**208b**) (80 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,39 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,24 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 4H), 7,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,00 – 6,85 (m, 2H), 5,94 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 3,07 – 2,93 (m, 1H), 2,85 – 2,69 (m, 1H), 2,19 – 2,02 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,57; MS (ES+): 429,10 (M+1); (ES-): 427,00 (M-1).

Esquema 209



Preparación de ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acético (**209e**)

Etapa 1: Preparación de 2-bromo-9H-fluoren-9-ol (**209b**)

El compuesto **209b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 205 a partir de 2-bromo-9H-fluoren-9-ona (**209a**) (3 g, 11,58 mmol) en MeOH anhidro (50 mL) mediante el uso de $NaBH_4$ (0,657 g, 17,37 mmol) para

obtener, después del preparación, 2-bromo-9H-fluoren-9-ol (**209b**) (2,7 g, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 - 7,68 (m, 3H), 7,64 - 7,52 (m, 2H), 7,46 - 7,29 (m, 2H), 6,06 - 5,78 (m, 1H), 5,58 - 5,40 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((2-bromo-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**209c**)

El compuesto **209c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 8 a partir de 2-bromo-9H-fluoren-9-ol (**209b**) (1000 mg, 3,83 mmol) en THF (30 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1380 mg, 7,66 mmol), PPh_3 (2009 mg, 7,66 mmol) y una solución de DEAD (1334 mg, 7,66 mmol) en THF para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AO, 2-(2-((2-bromo-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**209c**) (200 mg, 12,34 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 3H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 423,00 & 425,00 (M+1); 445,00 & 447,00 (M+Na); MS (ES-): 421,00 & 423,00 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**209d**)

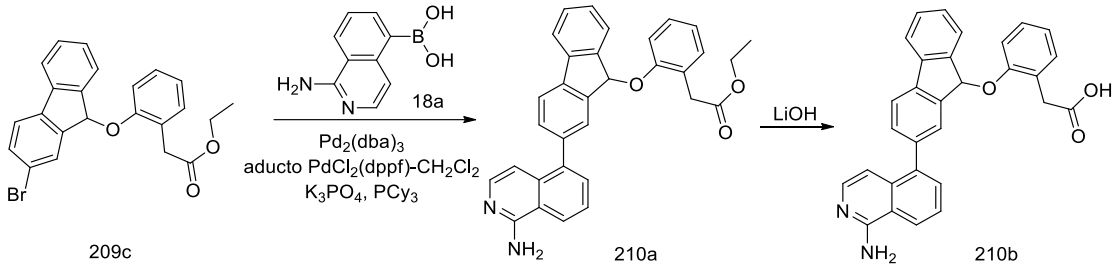
El compuesto **209d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((2-bromo-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**209c**) (100 mg, 0,236 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (96 mg, 0,354 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,472 mL, 0,945 mmol), PCy_3 (13,25 mg, 0,047 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (19,29 mg, 0,024 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (21,63 mg, 0,024 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**209d**) (80 mg, 69,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 487,20 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acético (**209e**)

El compuesto **209e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**209d**) (80 mg, 0,164 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (41,4 mg, 0,987 mmol) en agua (2 mL)

para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acético (**209e**) (10 mg, 13,26 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,20 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 – 8,00 (m, 4H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 3H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,51 (s, 2H); MS (ES+): 459,10 (M+1); (ES-): 457,00 (M-1).

Esquema 210



Preparación de ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acético (**210b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**210a**)

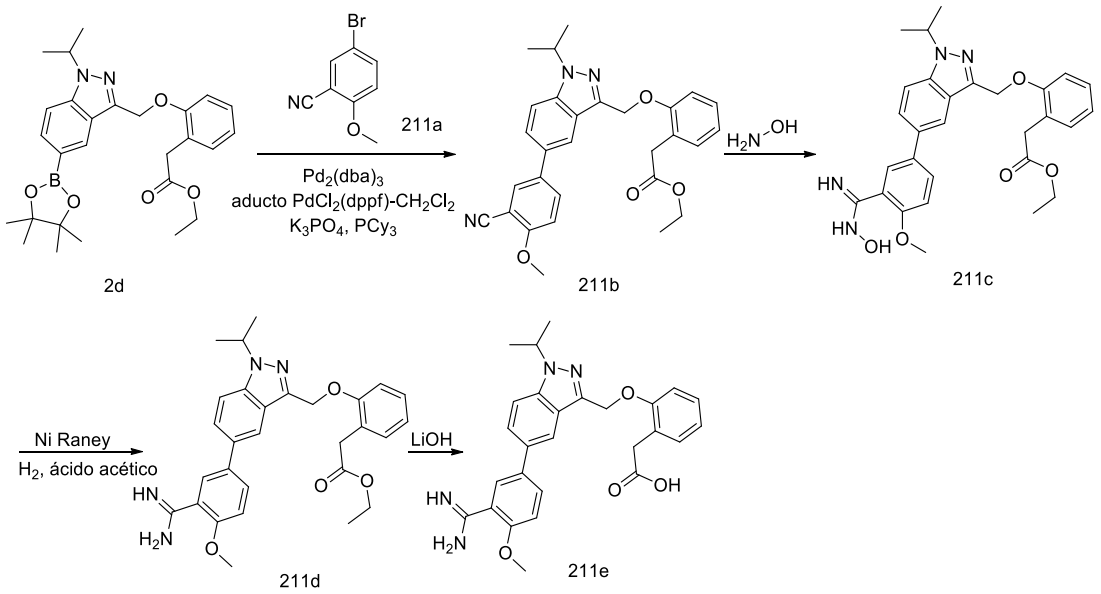
El compuesto **210a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((2-bromo-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**209c**) (100 mg, 0,236 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (66,6 mg, 0,354 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,472 mL, 0,945 mmol), PCy_3 (13,25 mg, 0,047 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (19,29 mg, 0,024 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (21,63 mg, 0,024 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**210a**) (80 mg, 69,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 7H), 7,38 - 7,21 (m, 3H), 6,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,79 - 3,60 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 0,81 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 487,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acético (**210b**)

El compuesto **210b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)-9H-fluoren-9-

il)oxi)fenil)acetato de etilo (**210a**) (80 mg, 0,164 mmol) en MeOH/THF (6 mL1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (41,4 mg, 0,987 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)-9H-fluoren-9-il)oxi)fenil)acético (**210b**) (8 mg, 10,61 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 – 7,91 (m, 2H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 5H), 7,43 – 7,31 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,48 (s, 2H); MS (ES+): 459,10 (M+1); MS (ES-): 457,10 (M-1).

Esquema 211



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**211e**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-ciano-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211b**)

El compuesto **211b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (500 mg, 1,045 mmol) en dioxano/THF (6 mL, relación 1:1) mediante el uso de 5-bromo-2-metoxibenzonitrilo (**211a**) (332 mg, 1,568 mmol; CAS N.° 144649-99-0), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 2,090 mL, 4,18 mmol), PCy_3 (58,6 mg, 0,209 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (85 mg, 0,105 mmol) y Pd_2(dba)$_3$ (96 mg, 0,105 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-(3-ciano-4-

metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211b**) (340 mg, 67,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 - 7,97 (m, 3H), 7,86 - 7,65 (m, 2H), 7,39 - 7,23 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,03 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,68 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,79 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+): 484,15 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211c**)

El compuesto **211c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(3-ciano-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211b**) (340 mg, 0,703 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,464 mL, 7,03 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211c**) (250 mg, 68,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 3H), 7,28 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 2H), 6,91 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,03 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,77 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 517,25 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211d**)

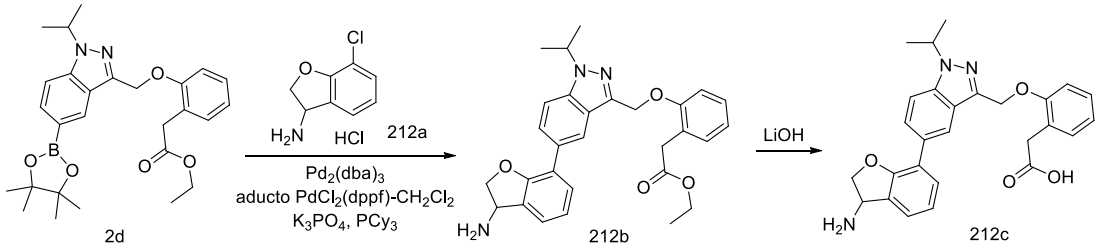
El compuesto **211d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211c**) (250 mg, 0,484 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de ácido acético (0,028 mL, 0,484 mmol), níquel Raney (0,484 mmol) y balón de hidrógeno (1 atm) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211d**) (200 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 501,20 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**211e**)

El compuesto **211e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211d**) (200 mg, 0,400 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (101 mg, 2,397 mmol) en agua

(2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**211e**) (85 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,99 (m, 2H, D_2O intercambiable), 8,06 (s, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,11 – 4,92 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 6H).; MS (ES+): 473,20 (M+1); (ES-): 471,10 (M-1).

Esquema 212



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**212c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**212b**)

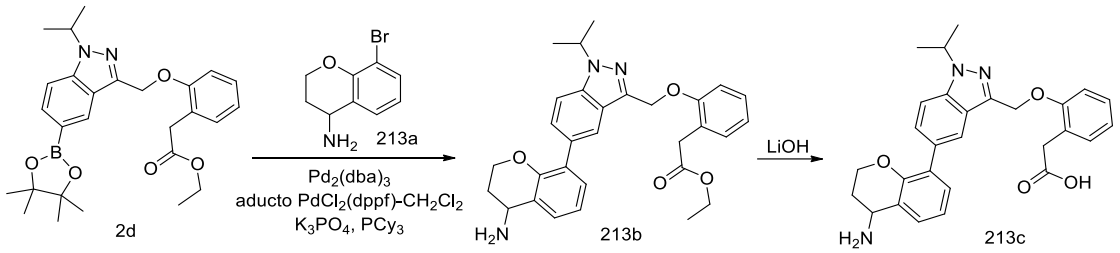
El compuesto **212b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-amina (**212a**) (129 mg, 0,627 mmol; CAS N.° 1384265-56-8), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**212b**) (180 mg, 89 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 486,20 (M+1); 508,20 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**212c**)

El compuesto **212c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**212b**) (180 mg, 0,371 mmol) en

MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (93 mg, 2,224 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-amino-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**212c**) (40 mg, 23,58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,81 – 8,60 (m, 3H, D_2O intercambiable), 8,10 (s, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 – 6,82 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,16 – 5,06 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,82 – 4,69 (m, 1H), 4,65 – 4,49 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 458,20 (M+1); (ES-): 456,10 (M-1).

Esquema 213



Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-aminocroman-8-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**213c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(4-aminocroman-8-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**213b**)

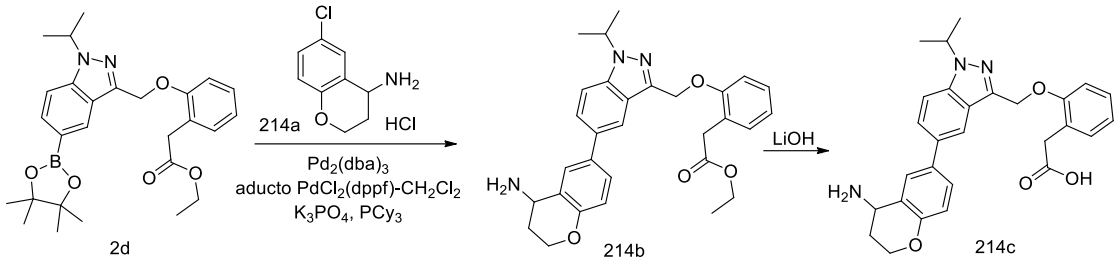
El compuesto **213b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 8-bromocroman-4-amina (**213a**) (143 mg, 0,627 mmol; CAS N.° 886762-91-0), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(4-aminocroman-8-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**213b**) (180 mg, 86 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 500,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-aminocroman-8-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**213c**)

El compuesto **213c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(4-aminocroman-8-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**213b**) (180 mg, 0,360 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1)

mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (91 mg, 2,162 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(4-aminocroman-8-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**213c**) (80 mg, 47,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,81 – 8,57 (m, 3H, D_2O intercambiable), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,43 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 1H), 4,30 – 4,16 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,40 – 2,24 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 472,20 (M+1); (ES-): 470,10 (M-1).

Esquema 214



Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-aminocroman-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**214c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(4-aminocroman-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**214b**)

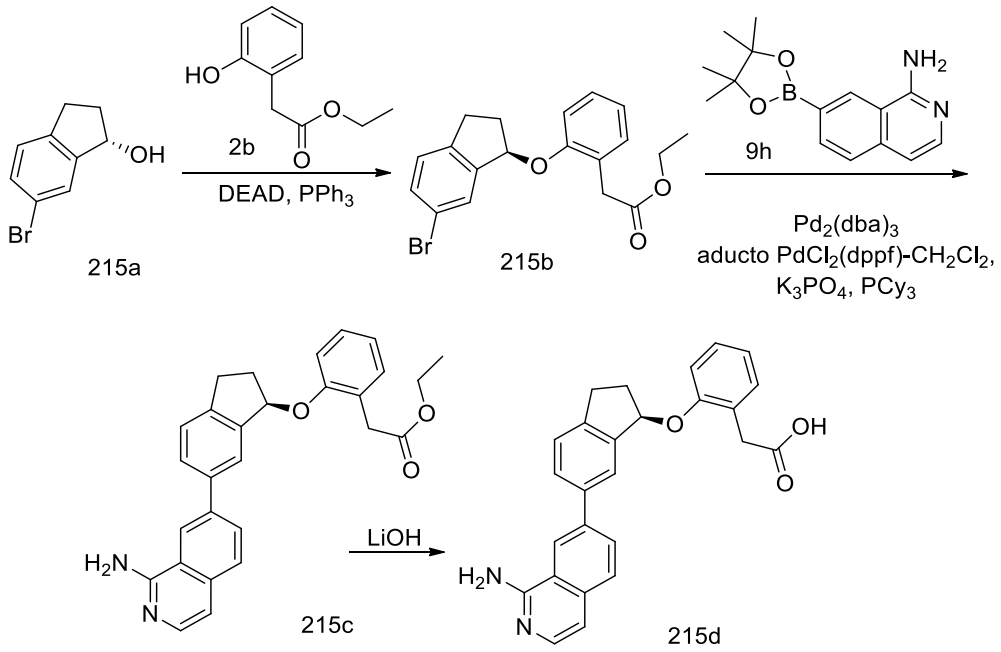
El compuesto **214b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 6-clorocroman-4-amina (**214a**) (138 mg, 0,627 mmol; CAS N.° 191608-09-0), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AC, 2-(2-((5-(4-aminocroman-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**214b**) (180 mg, 86 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 500,20 (M+1); 522,20 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(4-aminocroman-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**214c**)

El compuesto **214c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(4-aminocroman-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-

3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**214b**) (180 mg, 0,360 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (91 mg, 2,162 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(4-aminocroman-6-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**214c**) (15 mg, 8,83 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,52 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,03 – 7,98 (m, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,10 – 4,94 (m, 1H), 4,65 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,21 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 472,20 (M+1); (ES-): 470,10 (M-1).

Esquema 215



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**215d**)

Etapa 1: Preparación de (R)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**215b**)

El compuesto **215b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 8 a partir de (S)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**215a**) (500 mg, 2,347 mmol; CAS N.° 1096537-29-9) en DCM (10 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (846 mg, 4,69 mmol), PPh_3 (1231 mg, 4,69 mmol) y una solución de DEAD (817 mg, 4,69 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método L, (R)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-

inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**215b**) (360 mg, 40,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,49 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 5,89 - 5,78 (m, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 1H), 1,09 - 0,99 (m, 3H); MS (ES+): 375,00 & 377,00 (M+1); 397,00 & 399,00 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (R)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**215c**)

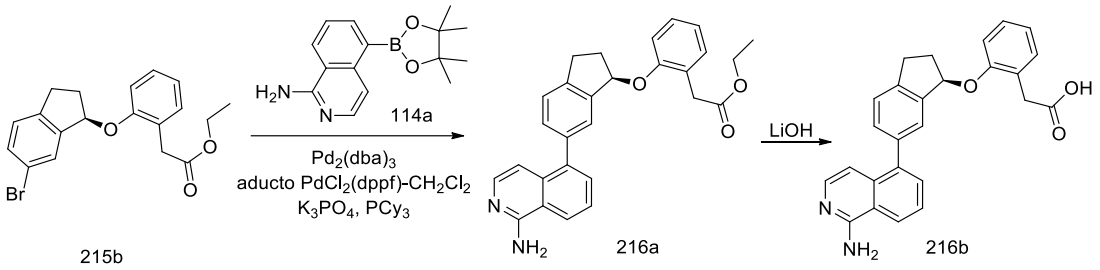
El compuesto **215c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**215b**) (180 mg, 0,480 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (194 mg, 0,720 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,959 mL, 1,919 mmol), PCy_3 (26,9 mg, 0,096 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (39,2 mg, 0,048 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (43,9 mg, 0,048 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, (R)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**215c**) (120 mg, 57,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,51 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 4H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 5,97 - 5,86 (m, 1H), 3,78 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,15 - 3,01 (m, 1H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,76 - 2,60 (m, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 0,79 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 439,20 (M+1);

Etapa 3: ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**215d**)

El compuesto **215d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**215c**) (120 mg, 0,274 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (68,9 mg, 1,642 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**215d**) (32 mg, 28,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 12,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,87 – 7,73 (m, 4H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 3H), 7,04 (s, 2H), 6,98 – 6,86 (m, 2H), 5,90 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 1H), 2,77 – 2,57 (m, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 1H); MS (ES+): 411,20 (M+1); MS (ES-):

409,10 (M-1).

Esquema 216



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**216b**)

Etapa 1: Preparación de (R)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**216a**)

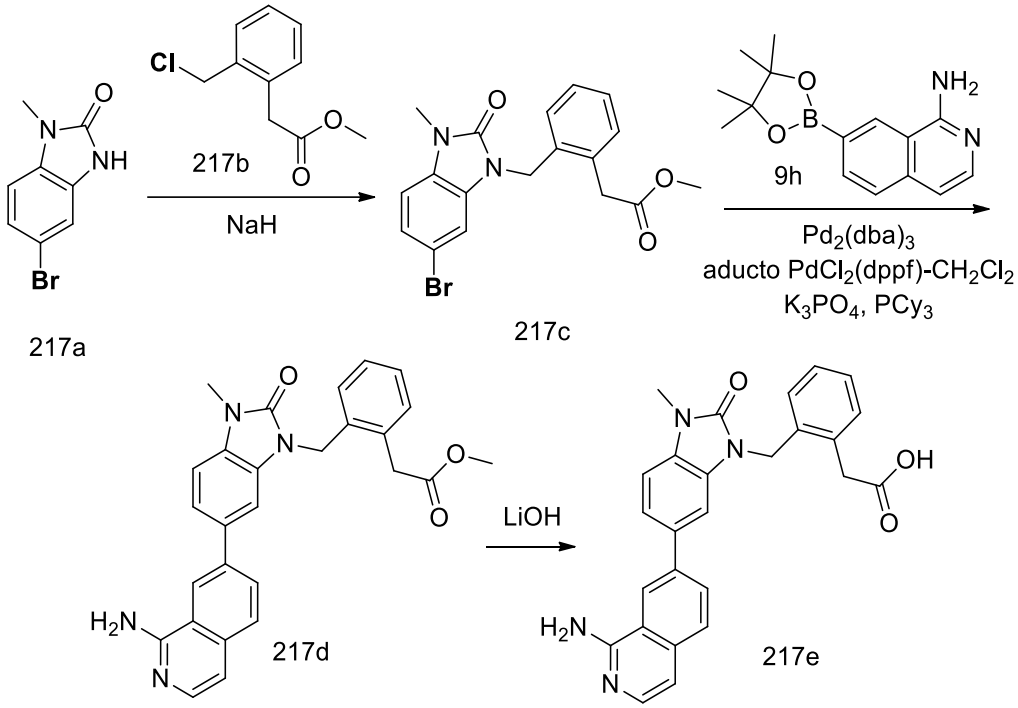
El compuesto **216a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**215b**) (180 mg, 0,480 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (194 mg, 0,72 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,959 mL, 1,919 mmol), PCy_3 (26,9 mg, 0,096 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (39,2 mg, 0,048 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (43,9 mg, 0,048 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, (R)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**216a**) (140 mg, 66,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 - 8,15 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,78 - 6,74 (m, 1H), 5,91 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,55 (m, 2H), 3,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,89 (m, 1H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 0,78 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 439,20 (M+1); (ES-): 437,10 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**216b**)

El compuesto **216b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**216a**) (120 mg, 0,274 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (68,9 mg, 1,642 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**216b**) (25 mg, 22,26 % de rendimiento) como un sólido

blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,25 – 8,16 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 3H, 2H D_2O intercambiable), 6,79 – 6,73 (m, 1H), 5,91 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 3,04 – 2,88 (m, 1H), 2,76 – 2,61 (m, 1H), 2,15 – 1,98 (m, 1H); MS (ES+): 411,10 (M+1); (ES-): 409,10 (M-1).

Esquema 217



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**217e**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((6-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**217c**)

El compuesto **217c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 1 a partir de 5-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (**217a**) (500 mg, 2,202 mmol; CAS N.° 84712-08-3) en DMF (15 mL) mediante el uso de hidruro de sodio (132 mg, 3,30 mmol) y 2-(2-(clorometil)fenil)acetato de metilo (**217b**) (437 mg, 2,202 mmol; CAS N.° 95360-33-1) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método J, 2-(2-((6-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**217c**) (360 mg, 42,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (s, 3H); MS (ES+): 389,00 & 411,00 (M+1).

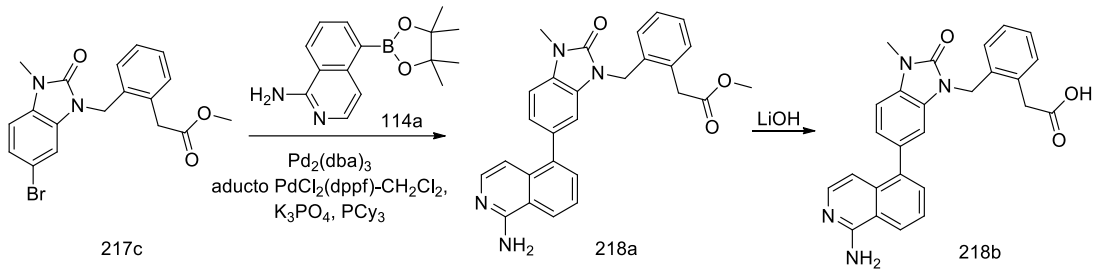
Etapa 2: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**217d**)

El compuesto **217d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**217c**) (180 mg, 0,462 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (187 mg, 0,694 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,925 mL, 1,850 mmol), PCy_3 (25,9 mg, 0,092 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (37,8 mg, 0,046 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (42,3 mg, 0,046 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**217d**) (120 mg, 57,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 - 8,38 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,44 (s, 3H); MS (ES+): 453,20 (M+1); (ES-): 451,10 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**217e**)

El compuesto **217e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**217d**) (120 mg, 0,265 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (66,8 mg, 1,591 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**217e**) (50 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,92 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 3H), 6,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,45 (s, 3H); MS (ES+): 439,10 (M+1); MS (ES-): 437,10 (M-1).

Esquema 218



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**218b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**218a**)

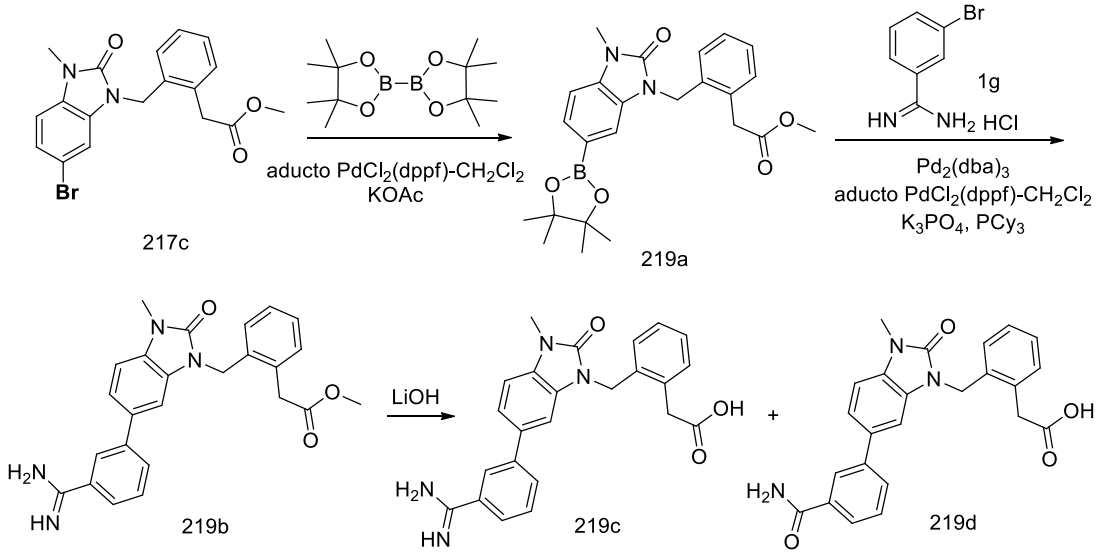
El compuesto **218a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**217c**) (180 mg, 0,462 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (187 mg, 0,694 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,925 mL, 1,850 mmol), PCy_3 (25,9 mg, 0,092 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (37,8 mg, 0,046 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (42,3 mg, 0,046 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**218a**) (150 mg, 71,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 - 8,11 (m, 1H), 7,63 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 6,1, 0,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,45 (s, 3H); MS (ES+): 453,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**218b**)

El compuesto **218b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**218a**) (150 mg, 0,331 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (83 mg, 1,989 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**218b**) (85 mg, 58,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,42 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 2H, D_2O

intercambiable), 8,69 – 8,44 (m, 1H), 7,84 – 7,72 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 6,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,46 (s, 3H); MS (ES+): 439,10 (M+1); (ES-): 437,10 (M-1).

Esquema 219



Preparación de ácido 2-(2-((6-(3-carbamimidoilfenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**219c**) y ácido 2-(2-((6-(3-carbamoilfenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**219d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((3-metil-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**219a**)

El compuesto **219a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**217c**) (360 mg, 0,925 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) mediante el uso de BISPIN (470 mg, 1,850 mmol), KOAc (227 mg, 2,312 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (45,3 mg, 0,055 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método L, 2-(2-((3-metil-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**219a**) (340 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 437,20 (M+1); 459,20 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((6-(3-carbamimidoilfenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**219b**)

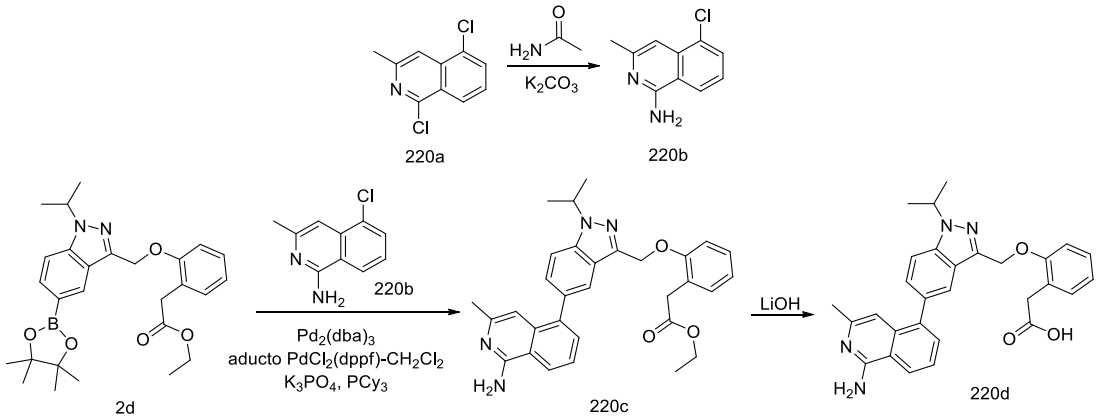
El compuesto **219b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((3-metil-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**219a**) (340 mg, 0,779 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (367 mg, 1,559 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,559 mL, 3,12 mmol), PCy_3 (43,7 mg, 0,156 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (63,6 mg, 0,078 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (71,4 mg, 0,078 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((6-(3-carbamimidoilfenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**219b**) (200 mg, 59,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 429,20 (M+1); (ES-): 427,10 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((6-(3-carbamimidoilfenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**219c**) y ácido 2-(2-((6-(3-carbamoilfenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**219d**)

Los compuestos **219c** y **219d** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(3-carbamimidoilfenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (**219b**) (200 mg, 0,467 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (118 mg, 2,80 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(3-carbamimidoilfenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**219c**) (22 mg, 11,37 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,91 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,21 (s, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,19 – 7,04 (m, 2H), 6,90 – 6,80 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,45 (s, 3H); MS (ES+): 415,20 (M+1); (ES-): 413,10 (M-1) y base libre de ácido 2-(2-((6-(3-carbamoilfenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)acético (**219d**) (10 mg, 5,16 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,10 – 8,02 (m, 2H, 1H D_2O intercambiable), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 3H, 1H D_2O intercambiable), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 6,92 – 6,84 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,43 (s, 3H); MS (ES+): 416,10 (M+1); (ES-): 414,10 (M-1).

Esquema 220



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-amino-3-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**220d**)

Etapa 1: Preparación de 5-cloro-3-metilisoquinolin-1-amina (**220b**)

El compuesto **220b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 74 a partir de 1,5-dicloro-3-metilisoquinolina (**220a**)(500 mg, 2,358 mmol; CAS N.° 1206973-83-2) mediante el uso de acetamida (2785 mg, 47,2 mmol) y K_2CO_3 (978 mg, 7,07 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 5-cloro-3-metilisoquinolin-1-amina (**220b**) (230 mg, 50,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (dt, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,93 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 0,7 Hz, 3H); MS (ES+): 193,05 & 195,05 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-amino-3-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220c**)

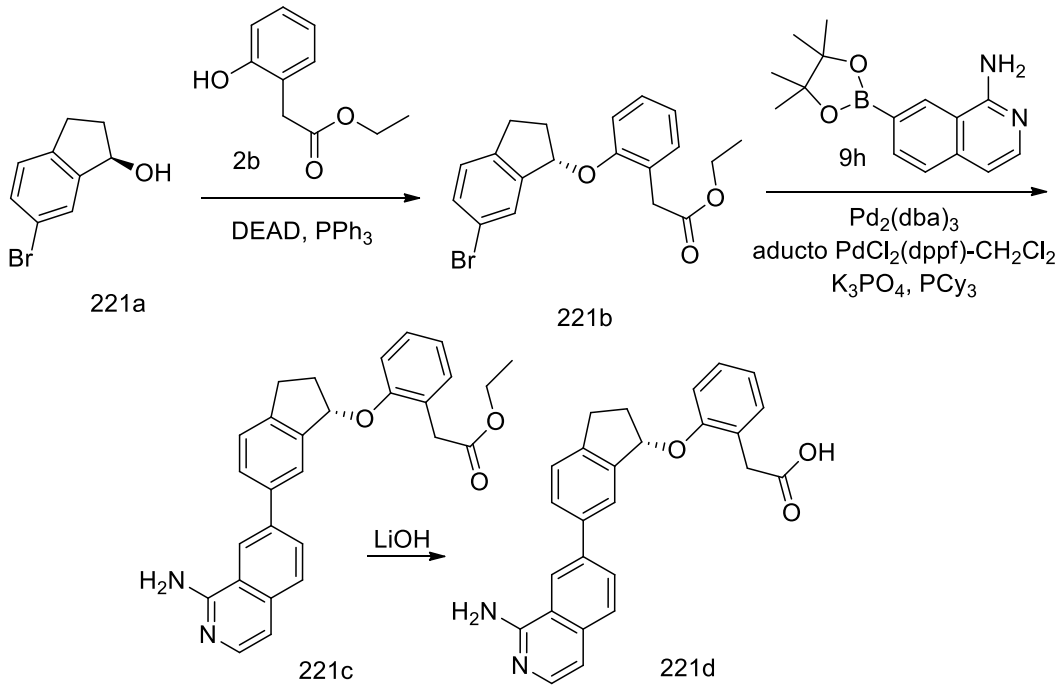
El compuesto **220c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-cloro-3-metilisoquinolin-1-amina (**220b**) (161 mg, 0,836 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,836 mL, 1,672 mmol), PCy_3 (23,45 mg, 0,084 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34,3 mg, 0,042 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-(1-amino-3-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220c**) (150 mg, 70,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 509,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-amino-3-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**220d**)

El compuesto **220d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-amino-3-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220c**) (150 mg, 0,295 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (74,3 mg, 1,770 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, base libre de ácido 2-(2-((5-(1-amino-3-metilisoquinolin-5-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**220d**) (15 mg, 10,58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 – 7,77 (m, 2H), 7,67 – 7,58 (m, 1H), 7,56 – 7,34 (m, 4H, 2H D_2O intercambiable), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,14 – 4,95 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 481,20 (M+1); (ES-): 479,20 (M-1).

Esquema 221



221a 221b 221c 221d

Preparación de ácido (S)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**221d**)

Etapa 1: Preparación de (S)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**221b**)

El compuesto **221b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 8 a partir de (R)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**221a**) (500 mg, 2,347 mmol; CAS N.° 1270291-42-3) en DCM (10 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (846 mg, 4,69 mmol), PPh_3 (1231 mg, 4,69 mmol) y una solución de DEAD (817 mg, 4,69 mmol) en DCM para obtener, después del preparación

y la purificación mediante el uso de el Método L, (S)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**221b**) (310 mg, 35,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 5,88 - 5,77 (m, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,05 - 2,91 (m, 1H), 2,91 - 2,76 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 1H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 397,00 & 399,00 (M+Na);

Etapa 2: Preparación de (S)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**221c**)

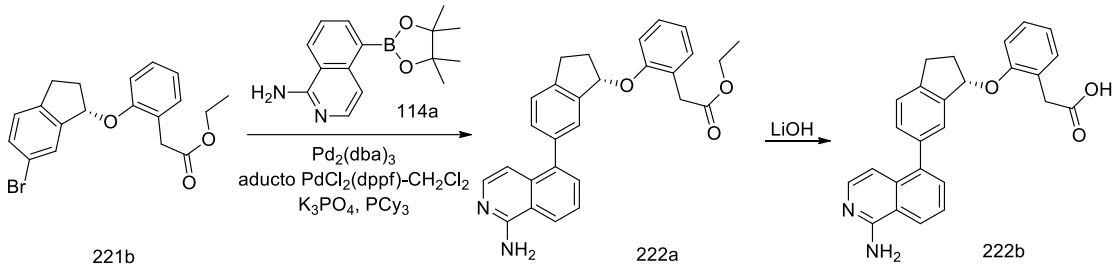
El compuesto **221c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**221b**) (200 mg, 0,533 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (216 mg, 0,799 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,066 mL, 2,132 mmol), PCy_3 (29,9 mg, 0,107 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (43,5 mg, 0,053 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (48,8 mg, 0,053 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, (S)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**221c**) (150 mg, 64,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 4H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 3H), 7,00 - 6,88 (m, 4H, 2H D_2O intercambiable), 5,92 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,78 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 2,84 (m, 1H), 2,76 - 2,61 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 0,79 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 439,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido (S)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**221d**)

El compuesto **221d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**221c**) (200 mg, 0,456 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (115 mg, 2,74 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**221d**) (30 mg, 16,03 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,57 – 8,45 (m, 1H), 8,01 – 7,92 (m, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 4H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 6,98 – 6,87 (m, 2H), 5,90 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 3,01 – 2,87 (m, 1H), 2,76 – 2,60 (m, 1H), 2,11

– 1,96 (m, 1H).; MS (ES+): 411,15 (M+1); (ES-): 409,10 (M-1).

Esquema 222



Preparación de ácido (S)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**222b**)

Etapa 1: Preparación de (S)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**222a**)

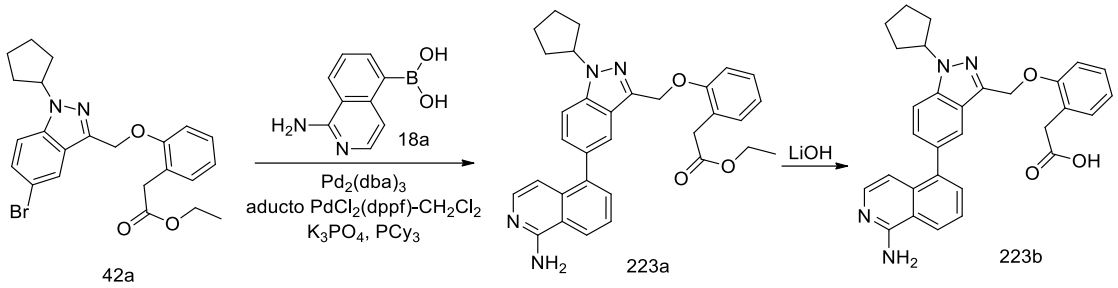
El compuesto **222a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**221b**) (200 mg, 0,533 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (216 mg, 0,799 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,066 mL, 2,132 mmol), PCy_3 (29,9 mg, 0,107 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (43,5 mg, 0,053 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (48,8 mg, 0,053 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, (S)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**222a**) (150 mg, 64,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 - 8,15 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 3H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,16 (m, 3H), 6,95 - 6,81 (m, 3H, 2H D_2O intercambiable), 6,81 - 6,73 (m, 1H), 5,91 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,57 (m, 2H), 3,47 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,89 (m, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 1H), 0,78 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 439,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**222b**)

El compuesto **222b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**222a**) (200 mg, 0,456 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (115 mg, 2,74 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**222b**) (65 mg, 34,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,27 – 8,18 (m, 1H),

7,72 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 7,07 (s, 2H, D_2O intercambiable), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 6,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,20 – 3,05 (m, 1H), 3,04 – 2,89 (m, 1H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,15 – 1,98 (m, 1H).; MS (ES+): 411,10 (M+1); (ES-): 409,10 (M-1).

Esquema 223



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**223b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**223a**)

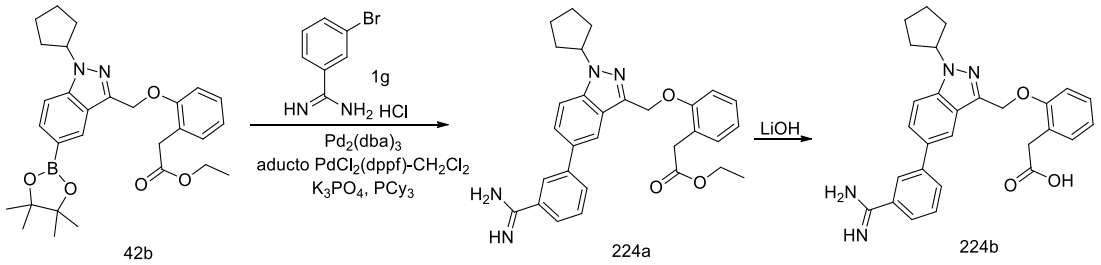
El compuesto **223a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**42a**) (200 mg, 0,437 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (123 mg, 0,656 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,875 mL, 1,749 mmol), PCy_3 (24,53 mg, 0,087 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (35,7 mg, 0,044 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (40,0 mg, 0,044 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**223a**) (150 mg, 65,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,70 (m, 3H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,25 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 3H), 6,82 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,23 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 0,70 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 521,25 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**223b**)

El compuesto **223b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**223a**) (150 mg, 0,288 mmol) en MeOH/THF (6

mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (72,5 mg, 1,729 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**223b**) (45 mg, 31,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,78 (m, 3H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,32 – 5,13 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,25 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,99 – 1,83 (m, 2H), 1,82 – 1,62 (m, 2H).; MS (ES+): 493,20 (M+1); (ES-): 491,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{30}H_{28}N_4O_3$.HCl,1,75H_2O: C, 64,28; H, 5,84; Cl, 6,32; N, 9,99; Encontrado: C, 64,22; H, 5,72; Cl, 6,09; N, 9,94.

Esquema 224



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**224b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**224a**)

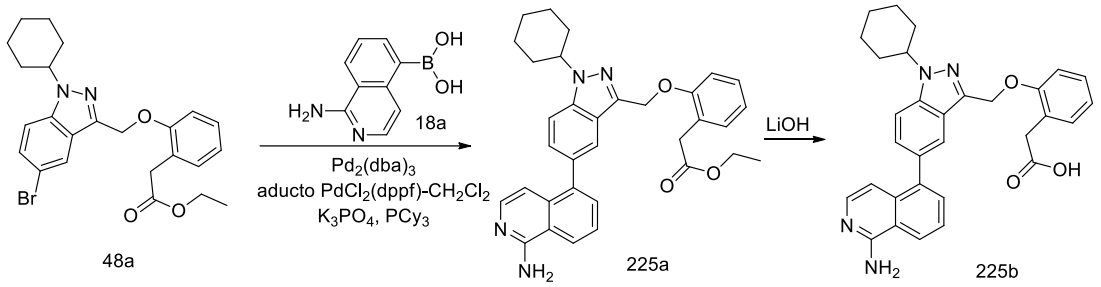
El compuesto **224a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-ciclopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**42b**) (500 mg, 0,991 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (467 mg, 1,982 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,982 mL, 3,96 mmol), PCy_3 (55,6 mg, 0,198 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (81 mg, 0,099 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (91 mg, 0,099 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**224a**) (300 mg, 60,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 3H), 8,22 - 8,05 (m, 3H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,23 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,66 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 2H),

1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,76 - 1,69 (m, 2H), 0,78 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 497,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**224b**)

El compuesto **224b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**224a**) (300 mg, 0,604 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (152 mg, 3,62 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**224b**) (55 mg, 19,43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,48 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,23 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,99 – 6,83 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,30 – 5,10 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 1,97 (m, 2H), 1,97 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,63 (m, 2H); MS (ES+): 469,20 (M+1); (ES-): 467,20 (M-1).

Esquema 225



48a 225a 225b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**225b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**225a**)

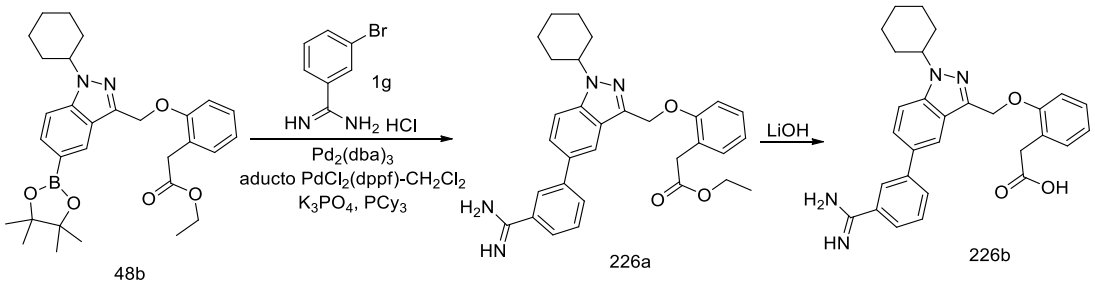
El compuesto **225a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48a**) (300 mg, 0,636 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (179 mg, 0,955 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,273 mL, 2,55 mmol), PCy_3 (35,7 mg, 0,127 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (52,0 mg, 0,064 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (58,3 mg, 0,064 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-

(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**225a**) (250 mg, 73,5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,44 (m, 3H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 3H), 6,83 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,78 - 4,59 (m, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 4H), 2,04 - 1,68 (m, 10H), 0,69 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 535,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**225b**)

El compuesto **225b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**225a**) (250 mg, 0,468 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (118 mg, 2,81 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**225b**) (75 mg, 31,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 2H), 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,78 – 4,58 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,07 – 1,81 (m, 6H), 1,81 – 1,64 (m, 1H), 1,64 – 1,43 (m, 2H), 1,43 – 1,19 (m, 1H).; MS (ES+): 507,20 (M+1); (ES-): 505,20 (M-1).

Esquema 226



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**226b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**226a**)

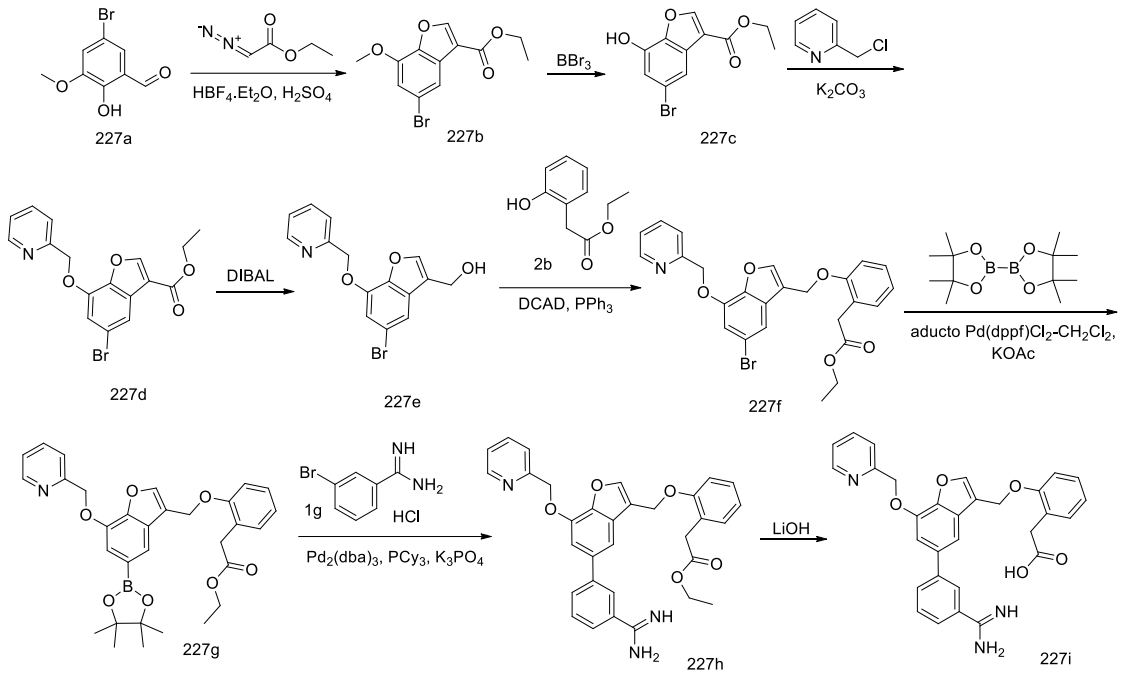
El compuesto **226a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-ciclohexil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48b**) (430 mg, 0,829

mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (391 mg, 1,659 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,659 mL, 3,32 mmol), PCy_3 (46,5 mg, 0,166 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (67,7 mg, 0,083 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (76 mg, 0,083 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**226a**)(160 mg, 37,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 3H), 8,19 - 8,01 (m, 3H), 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,76 - 4,58 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,96 - 1,69 (m, 10H), 0,77 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 511,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**226b**)

El compuesto **226b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**226a**) (160 mg, 0,313 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (79 mg, 1,880 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**226b**) (60 mg, 39,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,54 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,33 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 8,09 (dt, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 1H), 6,98 – 6,84 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,77 – 4,55 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,05 – 1,79 (m, 6H), 1,79 – 1,16 (m, 4H); MS (ES+): 483,20 (M+1); (ES-): 481,20 (M-1).

Esquema 227



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**227i**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (**227b)**

A una solución de 5-bromo-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**227a**) (10 g, 43,3 mmol; CAS N.° 5034-74-2) en DCM (50 mL) se agregó $HBF_4.Et_2O$ (1,071 mL, 4,33 mmol), seguido de una solución de diazoacetato de etilo (15 % en tolueno, 62,9 mL, 91 mmol) a temperatura ambiente (evolución de gas luego de la adición). La mezcla resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y se concentró hasta secarse para obtener un aceite espeso marrón. Al aceite resultante se agregó ácido sulfúrico concentrado (5,77 mL, 108 mmol) lentamente y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se agregó $NaHCO_3$ (20 g) en porciones. La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método AO para obtener 5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (**227b**) (5,9 g, 45,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-7-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (**227c**)

El compuesto **227c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 94 a partir de 5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-carboxilato de etilo

(**227b) (**2 g, 6,69 mmol**)** en DCM (50 mL) mediante el uso de tribromuro de boro (1,454 mL, 15,38 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método K, 5-bromo-7-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (**227c**) (1,25 g, 66 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,34 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de 5-bromo-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-carboxilato de etilo (**227d**)

El compuesto **227d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 106 a partir de 5-bromo-7-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (**227c**) (450mg, 1,578 mmol) en DMF (5 mL) mediante el uso de 2-(clorometil)piridina, HCl (259 mg, 1,578 mmol), K_2CO_3 (654 mg, 4,74 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. De esto, se obtuvo después del preparación, 5-bromo-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-carboxilato de etilo (**227d**) (568 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,89 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 376,0 (M+1).

Etapa 4: Preparación de (5-bromo-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metanol (**227e**)

El compuesto **227e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-carboxilato de etilo (**227d**) (500 mg, 1,329 mmol) en DCM (2,66 mL), mediante el uso de solución de DIBAL en DCM 1,0 M (3,99 mL, 3,99 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BC, (5-bromo-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metanol (**227e**) (0,141 g, 32 % de rendimiento); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 – 8,59 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,22 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 5,6, 1,1 Hz, 2H); MS (ES+): 334,0 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-bromo-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227f**)

El compuesto **227f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metanol (**227e**) (130 mg, 0,389 mmol) en DCM (3 mL) mediante el uso de PPh_3 (117 mg, 0,447

mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (77 mg, 0,428 mmol) y una solución de DCAD (164 mg, 0,447 mmol) en DCM (3 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AV, 2-(2-((5-bromo-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227f**) (148 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 496,1 (M+1).

Etapa 6: Preparación de 2-(2-((7-(piridin-2-ilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227g**)

El compuesto **227g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227f**) (0,3 g, 0,604 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) mediante el uso de BISPIN (0,307 g, 1,209 mmol), KOAc (0,178 g, 1,813 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,074 g, 0,091 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BB, 2-(2-((7-(piridin-2-ilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227g**) (245 mg, 74,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 543,7 (M+1).

Etapa 7: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227h**)

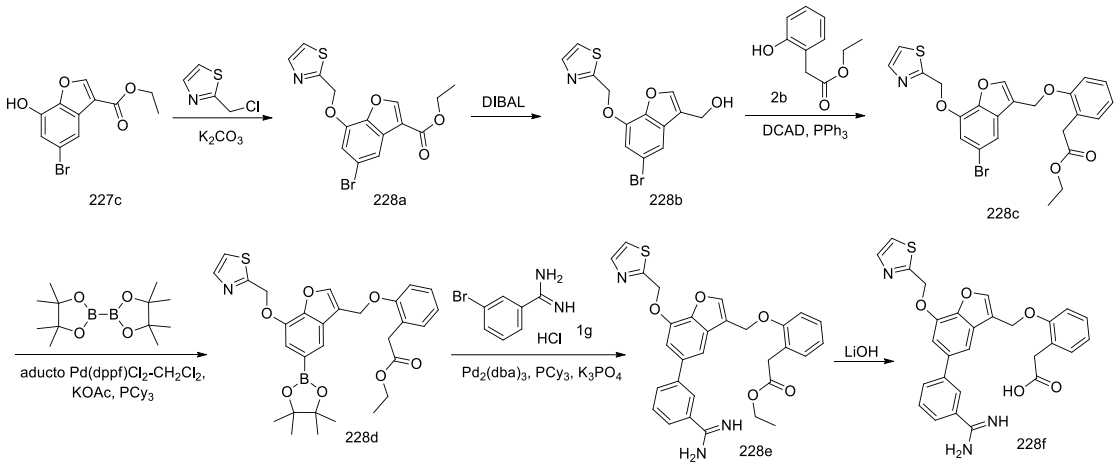
El compuesto **227h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((7-(piridin-2-ilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227g**) (240mg, 0,442 mmol) en dioxano (15 mL) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (156 mg, 0,662 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,442 mL, 1,767 mmol), PCy_3 (37,2 mg, 0,132 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (40,4 mg, 0,044 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227h**) (95mg, 0,177 mmol, 40,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 535,7 (M+1).

Etapa 8: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**227i**)

El compuesto **227i** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227h**) (90mg, 0,168 mmol) en THF (1 mL), ACN (0,5 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ 1N (0,504 mL, 0,504 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de

el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**227i**) (16mg, 18,76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,65 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,09 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 – 7,66 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,32 – 7,16 (m, 3H), 6,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,54 (s, 2H). MS (ES+): 508,2 (M+1); (ES-): 506,1 (M-1).

Esquema 228



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**228f**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-carboxilato de etilo (**228a**)

El compuesto **228a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 106 a partir de 5-bromo-7-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo **(227c)** (450 mg, 1,578 mmol) en DMF (5 mL) mediante el uso de 2-(clorometil)tiazol (211 mg, 1,578 mmol; CAS N.° 3364-78-1), K_2CO_3 (654 mg, 4,74 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. De esto, se obtuvo después del preparación, 5-bromo-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-carboxilato de etilo (**228a**) (587 mg, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 381,98 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metanol (**228b**)

El compuesto **228b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-7-(tiazol-2-

ilmetoxi)benzofuran-3-carboxilato de etilo (**228a**) (500 mg, 1,308 mmol) en DCM (2,61 mL) mediante el uso de solución de DIBAL en DCM 1,0 M (3,92 mL, 3,92 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BC, (5-bromo-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metanol (**228b**) (0,243 g, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,23 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 5,6, 1,1 Hz, 2H); MS (ES+): 339,9 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228c**)

El compuesto **228c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metanol (**228b**) (235 mg, 0,691 mmol) en DCM (5 mL) mediante el uso de PPh_3 (208 mg, 0,794 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (137 mg, 0,760 mmol) y una solución de DCAD (292 mg, 0,794 mmol) en DCM (5 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AV, 2-(2-((5-bromo-7-(tiazol -2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228c**) (285 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,97 – 6,88 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 502,0 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228d**)

El compuesto **228d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228c**) (0,3 g, 0,597 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) mediante el uso de BISPIN (0,303 g, 1,194 mmol), KOAc (0,176 g, 1,791 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,073 g, 0,090 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BB, 2-(2-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228d**) (203 mg, 61,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 549,7 (M+1).

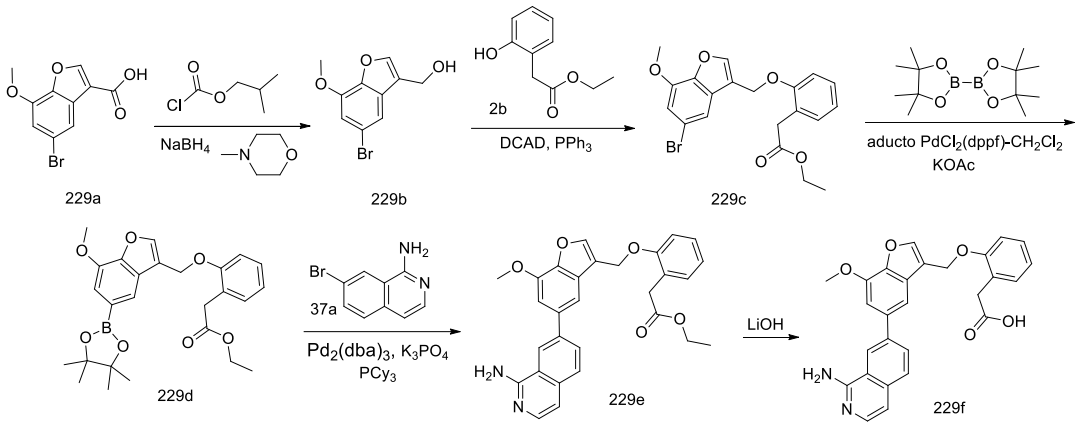
Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228e**)

El compuesto **228e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228d**) (190mg, 0,346 mmol) en dioxano (12 mL) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (122 mg, 0,519 mmol), solución de K_3PO_4 4 M (0,346 mL, 1,383 mmol), PCy_3 (29,1 mg, 0,104 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (31,7 mg, 0,035 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228e**) (43 mg, 23 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 – 7,79 (m, 3H), 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 6,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,73 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 541,7 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**228f**)

El compuesto **228f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228e**) (40mg, 0,074 mmol) en THF (0,5 mL) y acetonitrilo (0,25 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O 1N (0,222 mL, 0,222 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-(tiazol-2-ilmetoxi)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**228f**) (18mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,20 - 8,14 (m, 2H), 8,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,81 – 7,67 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,32 – 7,18 (m, 3H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,54 (s, 2H). MS (ES+): 514,1 (M+1); (ES-): 512,1 (M-1).

Esquema 229



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**229f**)

Etapa 1: Preparación de (5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metanol (**229b**)

El compuesto **229b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 1 del esquema 12 a partir de ácido 5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-carboxílico (**229a**) (880 mg, 3,25 mmol; CAS#: 1875597-44-6) en THF (20 mL) mediante el uso de N-metilmorfolina (0,428 mL, 3,90 mmol), cloroformiato de isobutilo (0,512 mL, 3,90 mmol) y una solución de $NaBH_4$ (368 mg, 9,74 mmol) en agua (2,0 mL). De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AW, (5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metanol (**229b**) (458 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 5,6, 1,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229c**)

El compuesto **229c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metanol (**229b**) (300mg, 1,167 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (352 mg, 1,342 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (231 mg, 1,284 mmol) y una solución de DCAD (493 mg, 1,342 mmol) en DCM (5 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BD, 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229c**) (365mg, 74,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,12 (m, 4H), 6,97 – 6,89 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,01 – 3,90 (m, 5H), 3,56 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 441,1/443,0 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229d**)

El compuesto **229d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229c**) (350mg, 0,835 mmol) en dioxano anhidro (30 mL) mediante el uso de BISPIN (424 mg, 1,670 mmol), KOAc (246 mg, 2,504 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (102 mg, 0,125 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método L, 2-(2-((7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229d**) (217 mg, 55,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 489,2 (M+Na).

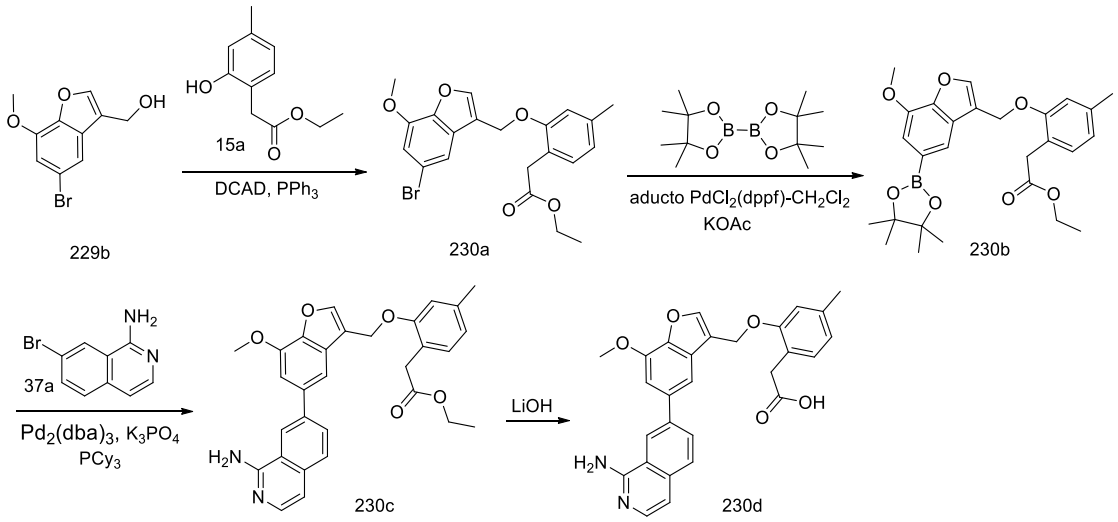
Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229e**)

El compuesto **229e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229d**) (200mg, 0,429 mmol) en dioxano (15mL) mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**) (191 mg, 0,858 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,429 mL, 1,716 mmol), PCy_3 (36,1 mg, 0,129 mmol), y $Pd_2(dba)_3$ (58,9 mg, 0,064 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229e**) (195 mg, 94 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 483,2 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**229f**)

El compuesto **229f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229e**) (190mg, 0,394 mmol) en THF (2,4 mL), ACN (1,2 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O 1N (1,181 mL, 1,181 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal clorhidrato de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**229f**) (50 mg, 27,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,19 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,18 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,33 – 7,16 (m, 4H), 7,05 – 6,73 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,55 (s, 2H). MS (ES+): 455,1 (M+1); (ES-): 453,1 (M-1).

Esquema 230



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**230d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**230a**)

El compuesto **230a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metanol (**229b**) (300mg, 1,167 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (352 mg, 1,342 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**15a**) (249 mg, 1,284 mmol) y una solución de DCAD (493 mg, 1,342 mmol) en DCM (5 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BD, 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**230a**) (430mg, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 433,0/435,0 (M+1); 455,0/457,0 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**230b**)

El compuesto **230b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**230a**) (380mg, 0,877 mmol) en dioxano anhidro (30 mL) mediante el uso de BISPIN (445 mg, 1,754 mmol), KOAc (258 mg, 2,63 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (107 mg, 0,132 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método L, 2-(2-((7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**230b**) (320 mg, 76 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 503,2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**230c**)

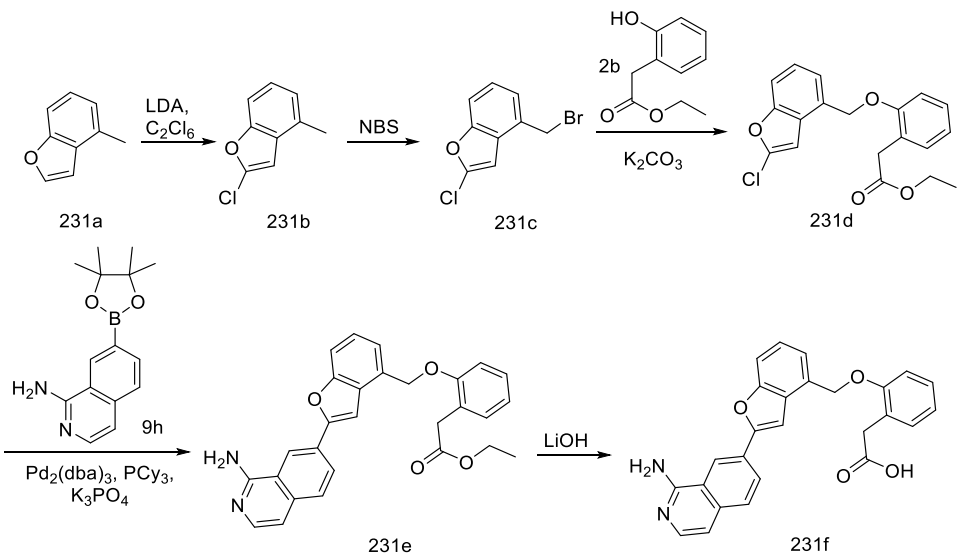
El compuesto **230c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**230b**) (0,3 g, 0,625 mmol) en dioxano (20 mL) mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**) (0,223 g, 0,999 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,625 mL, 2,498 mmol), PCy_3 (0,053 g, 0,187 mmol), y $Pd_2(dba)_3$ (0,086 g, 0,094 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**230c**) (245mg, 79 % de rendimiento) como un aceite transparente. MS (ES+): 497,2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**230d**)

El compuesto **230d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**230c**) (240mg, 0,483 mmol) en THF (3 mL) y ACN (1,5 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ 1N (1,45 mL, 1,45 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal clorhidrato de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**230d**) (116 mg, 51,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,29 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,00 (s, 1H), 8,43 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). MS (ES+): 469,1 (M+1); (ES-): 467,1 (M-1).

Esquema 231



Preparación de ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**231f**)

Etapa 1: Preparación de 2-cloro-4-metilbenzofurano (**231b**)

A una solución de 4-metilbenzofurano (**231a**) (620 mg, 4,69 mmol; CAS N.° 5670-23-5) en THF (12 mL) enfriada a -78 ºC bajo N_2 se agregó por goteo diisopropilamida de litio (LDA) (1,5 M en hexanos, 4,69 mL, 7,04 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Se agregó una solución de percloroetano (1666 mg, 7,04 mmol) en THF seco (5 mL) a -78 °C y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, y el residuo se inactivó con HCl 2 M, y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método BE para obtener 2-cloro-4-metilbenzofurano (**231b**) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 7,23 – 7,20 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 4-(bromometil)-2-clorobenzofurano (**231c**)

A una solución de 2-cloro-4-metilbenzofurano (**231b**) (780 mg, 4,68 mmol) en CCl_4 (10 mL) se agregó NBS (917 mg, 5,15 mmol) y peróxido de benzoilo (170 mg, 0,702 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. El sólido se retiró mediante filtración y se lavó con CCl_4. El solvente se eliminó al vacío para obtener 4-(bromometil)-2-clorobenzofurano (**231c**) (1,14 g, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó sin modificaciones en la siguiente Etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 245,0 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((2-clorobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**231d**)

El compuesto **231d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 106 a partir de 4-(bromometil)-2-clorobenzofurano (**231c**) (1,1 g, 4,48 mmol) en acetona (12 mL) mediante el uso de K_2CO_3 (1,858 g, 13,44 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (0,888 g, 4,93 mmol) y se calentó a 45 °C durante 2h. De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BF, 2-(2-((2-clorobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**231d**) (188 mg, 12,17 % de rendimiento) como un aceite anaranjado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,97 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**231e**)

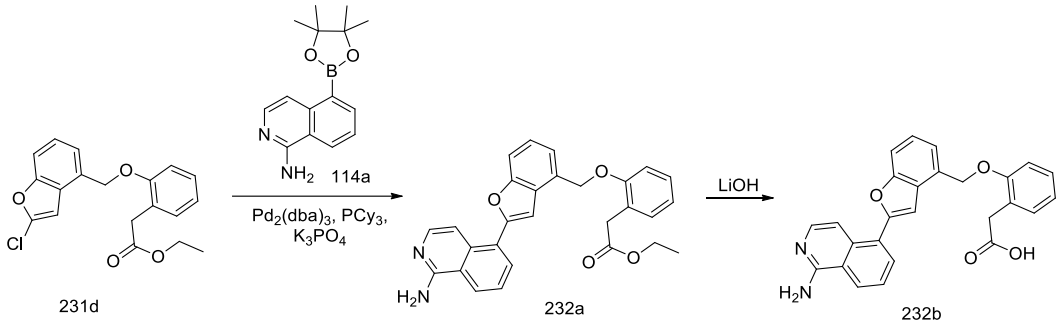
El compuesto **231e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((2-clorobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**231d**) (180 mg, 0,522 mmol) en dioxano/2Me-THF (9 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (212 mg, 0,783 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,522 mL, 2,088 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (96 mg, 0,104 mmol) y PCy_3 (58,6 mg, 0,209 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BG, 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**231e**) (110 mg, 46,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 453,2 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**231f**)

El compuesto **231f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**231e**) (108 mg, 0,239 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (50 mg, 1,192 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**231f**) (65 mg, 64,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,33 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,44 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,75

(s, 1H), 7,71 – 7,57 (m, 2H), 7,41 (q, *J* = 4,0, 3,4 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 425,2 (M+1); (ES-): 423,1 (M-1).

Esquema 232



Preparación de ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**232b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**232a**)

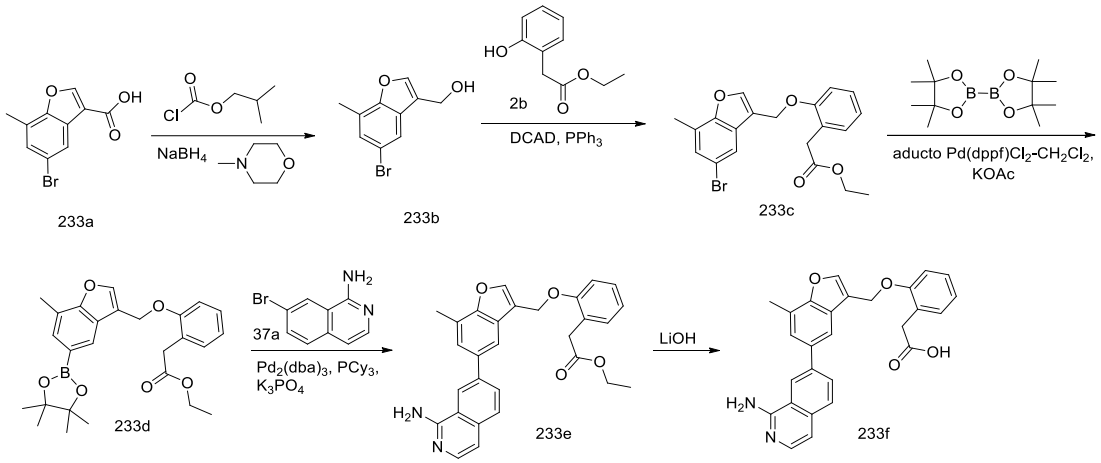
El compuesto **232a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((2-clorobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**231d**) (190 mg, 0,551 mmol) en dioxano/2Me-THF (9 mL, 2:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (223 mg, 0,827 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,551 mL, 2,204 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (101 mg, 0,110 mmol), y PCy_3 (61,8 mg, 0,220 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BG, 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**232a**) (156 mg, 62,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 453,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**232b**)

El compuesto **232b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**232a**) (156 mg, 0,345 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (70 mg, 1,668 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, ácido 2-(2-((2-(1-aminoisoquinolin-5-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**232b**) (69 mg, 47,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,62 (s, 1H, D2O intercambiable), 12,20 (s, 1H, D2O intercambiable), 9,36 (s, 2H, D2O intercambiable), 8,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 7,9 Hz,

1H), 7,80 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,6, 4,6 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,29 – 7,13 (m, 3H), 6,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (p, *J* = 7,0 Hz, 3H), 7,52 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,28 – 7,10 (m, 3H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); MS (ES+): 425,2 (M+1); (ES-): 423,1 (M-1).

Esquema 233



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metilbenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**233f**)

Etapa 1: Preparación de (5-bromo-7-metilbenzofuran-3-il)metanol (**233b**)

El compuesto **233b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 1 del esquema 12 a partir de ácido 5-bromo-7-metilbenzofuran-3-carboxílico (**233a**) (750 mg, 2,94 mmol; CAS#: 1492450-22-2) en THF (20 mL) mediante el uso de N-metilmorfolina (0,388 mL, 3,53 mmol), cloroformiato de isobutilo (0,463 mL, 3,53 mmol) una solución de $NaBH_4$ (334 mg, 8,82 mmol) en agua (2,0 mL). De esto, se obtuvo después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BH, (5-bromo-7-metilbenzofuran-3-il)metanol (**233b**) (602 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,19 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 5,6, 1,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-bromo-7-metilbenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233c**)

El compuesto **233c** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-7-metilbenzofuran-3-il)metanol (**233b**) (286 mg, 1,186 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (342 mg, 1,305 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (235 mg,

1,305 mmol) y una solución de DCAD (479 mg, 1,305 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método V, 2-(2-((5-bromo-7-metilbenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233c**) (242 mg, 51 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (ddd, *J* = 9,0, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (td, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 2H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233d**)

El compuesto **233d** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-7-metilbenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233c**) (350mg, 0,868 mmol) en dioxano anhidro (30 mL) mediante el uso de BISPIN (441 mg, 1,736 mmol) KOAc (256 mg, 2,60 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (106 mg, 0,130 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método B, 2-(2-((7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233d**) (330mg, 0,733 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 473,2 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metilbenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233e**)

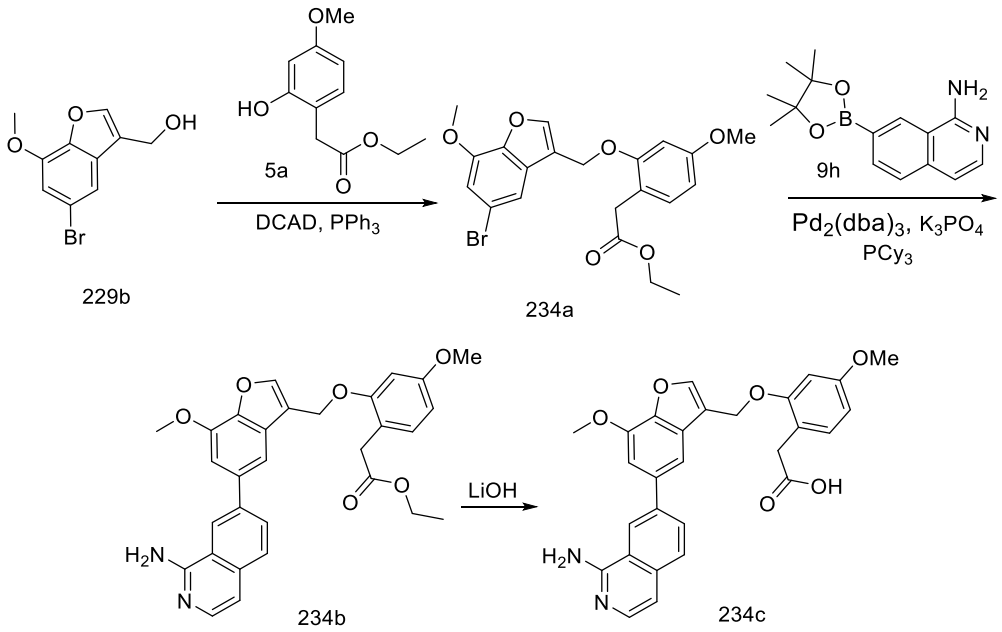
El compuesto **233e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233d**) (0,285 g, 0,633 mmol) en dioxano (20 mL) mediante el uso de 7-bromoisoquinolin-1-amina (**37a**) (0,226 g, 1,013 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,633 mL, 2,53 mmol), PCy_3 (0,053 g, 0,190 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,087 g, 0,095 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metilbenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233e**) (225mg, 76 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 467,2 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metilbenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**233f**)

El compuesto **233f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metilbenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233e**) (220mg, 0,472 mmol) en THF (3 mL), ACN (1,5 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O 1N (1,415 mL, 1,415 mmol) para

obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metilbenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**233f**) (65 mg, 31,4 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 4H), 6,93 (td, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). MS (ES+): 439,2 (M+1); (ES-): 437,1 (M-1).

Esquema 234



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**234c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**234a**)

El compuesto **234a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metanol (**229b**) (350mg, 1,361 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (411 mg, 1,566 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**5a**) (315 mg, 1,498 mmol) y una solución de DCAD (575 mg, 1,566 mmol) en DCM (5 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BD, 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**234a**) (310mg, 50,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,10 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,00 –

3,89 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 471,0/473,0 (M+Na).

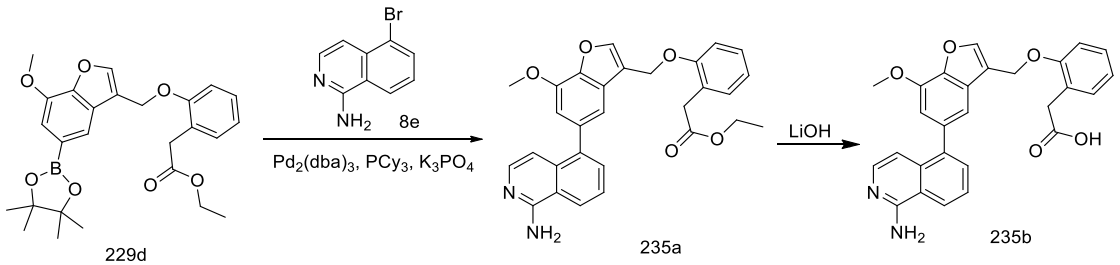
Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**234b**)

El compuesto **234b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**234a**) (150mg, 0,334 mmol) en dioxano (12mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (135 mg, 0,501 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,334 mL, 1,335 mmol), PCy_3 (28,1 mg, 0,100 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (45,9 mg, 0,050 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**234b**) (101mg, 59,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 513,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**234c**)

El compuesto **234c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**234b**) (95mg, 0,185 mmol) en THF (1,2 mL) y ACN (0,6 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ 1N (0,556 mL, 0,556 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**234c**) (48mg, 53,5 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,26 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (s, 1H), 8,43 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (s, 2H). MS (ES+): 485,1 (M+1); (ES-): 483,1 (M-1).

Esquema 235



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-metoxibenzofuran-3-

il)metoxi)fenil)acético (**235b**)

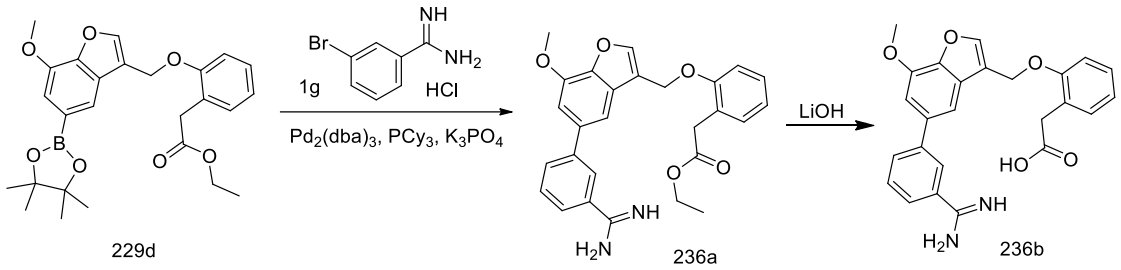
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**235a**)

El compuesto **235a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229d**) (0,24 g, 0,515 mmol) en dioxano (18 mL) mediante el uso de 5-bromoisoquinolin-1-amina (**8e**) (0,172 g, 0,772 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,515 mL, 2,059 mmol), PCy_3 (0,043 g, 0,154 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,071 g, 0,077 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**235a**) (0,213 g, 86 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,68 – 7,57 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,67 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 0,83 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): 483,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**235b**)

El compuesto **235b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**235a**) (190 mg, 0,394 mmol) en THF (2,4 mL) y ACN (1,2 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O 1N (1,181 mL, 1,181 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**235b**) (105 mg, 58,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,13 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,51 (s, 2H); MS (ES+): 455,1(M+1); (ES-): 453,1 (M-1).

Esquema 236



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**236b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**236a**)

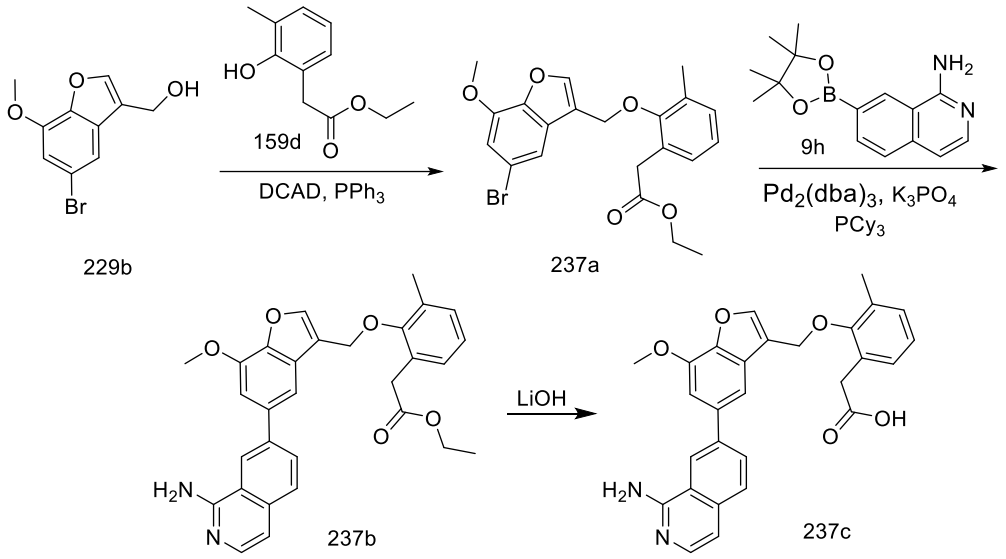
El compuesto **236a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229d**) (240mg, 0,515 mmol) en dioxano (18 mL) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (182 mg, 0,772 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,515 mL, 2,059 mmol), PCy_3 (43,3 mg, 0,154 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (70,7 mg, 0,077 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**236a**) (71 mg, 30,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 – 8,07 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 9,2, 3,5 Hz, 2H), 6,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,75 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 459,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**236b**)

El compuesto **236b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**236a**) (70 mg, 0,153 mmol) en THF (1mL) y ACN (0,5 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O 1N (0,458 mL, 0,458 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**236b**) (42 mg, 63,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,52 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,26 - 8,16 (m, 1H), 8,16 – 8,03 (m, 2H), 7,84 – 7,63 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 3H), 6,93 (td, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,54 (s, 2H); MS (ES+): 431,2 (M+1); (ES-): 429,1

(M-1).

Esquema 237



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acético (**237c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**237a**)

El compuesto **237a** se preparó de acuerdo con el procedimiento y el método de purificación descritos en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metanol (**229b**) (0,5 g, 1,945 mmol) en DCM (15 mL) mediante el uso de PPh_3 (0,587 g, 2,237 mmol), 2-(2-hidroxi-3-metilfenil)acetato de etilo (**159d**) (0,416 g, 2,139 mmol) y una solución de DCAD (0,821 g, 2,237 mmol) en DCM (5 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BD, 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**237a**) (430 mg, 51,0 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,20 – 6,99 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 4,05 – 3,94 (m, 5H), 3,65 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): 433,0 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**237b**)

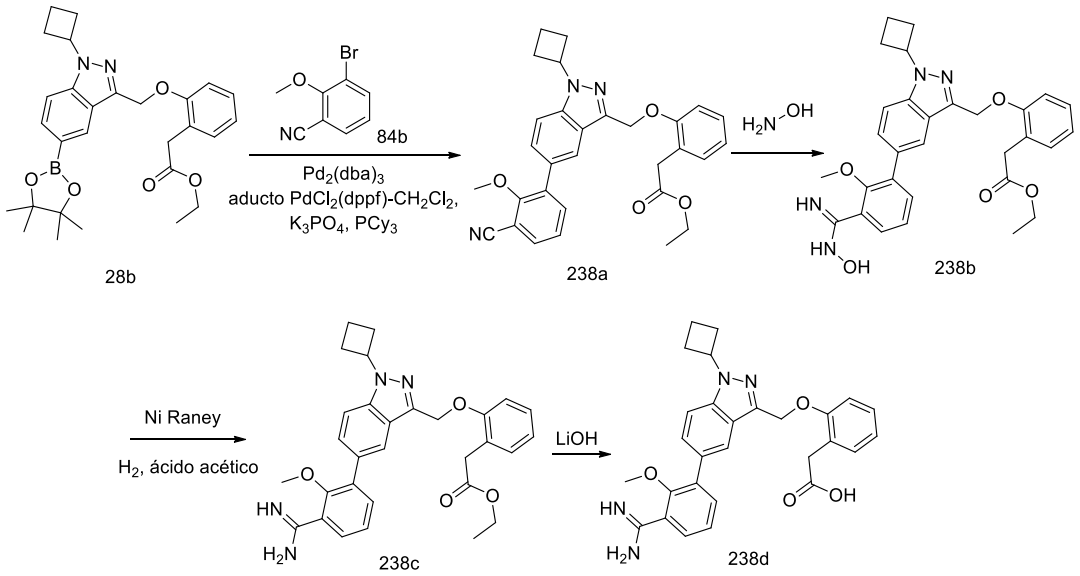
El compuesto **237b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**237a**) (150mg, 0,346 mmol) en dioxano (12mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (140 mg, 0,519 mmol), fosfato de potasio (0,346 mL, 1,385 mmol), PCy_3 (29,1 mg, 0,104 mmol) y

$Pd_2(dba)_3$ (47,6 mg, 0,052 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**237b**) (105mg, 61,1 % de rendimiento) como un aceite transparente. MS (ES+): 497,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acético (**237c**)

El compuesto **237c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo **(237b)** (100 mg, 0,201 mmol) en THF (1,2 mL) y ACN (0,6 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ 1N (0,604 mL, 0,604 mmol)) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)acético **(237c)** (53 mg, 56,2 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,92 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). MS (ES+): 469,1 (M+1); (ES-): 467,1 (M-1).

Esquema 238



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**238d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**238a**)

El compuesto **238a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-ciclobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**28b**) (350 mg, 0,714 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromo-2-metoxibenzonitrilo (**84b**) (227 mg, 1,071 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,427 mL, 2,85 mmol), PCy_3 (40,0 mg, 0,143 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (58,3 mg, 0,071 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (65,4 mg, 0,071 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**238a**) (300 mg, 85 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,83 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,40 - 5,23 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,76 - 2,58 (m, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,97 - 1,82 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,20 (M+1); 518,20 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((1-ciclobutil-5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**238b**)

El compuesto **238b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**238a**) (300 mg, 0,605 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,400 mL, 6,05 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((1-ciclobutil-5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**238b**) (220 mg, 68,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 529,20 (M+1);

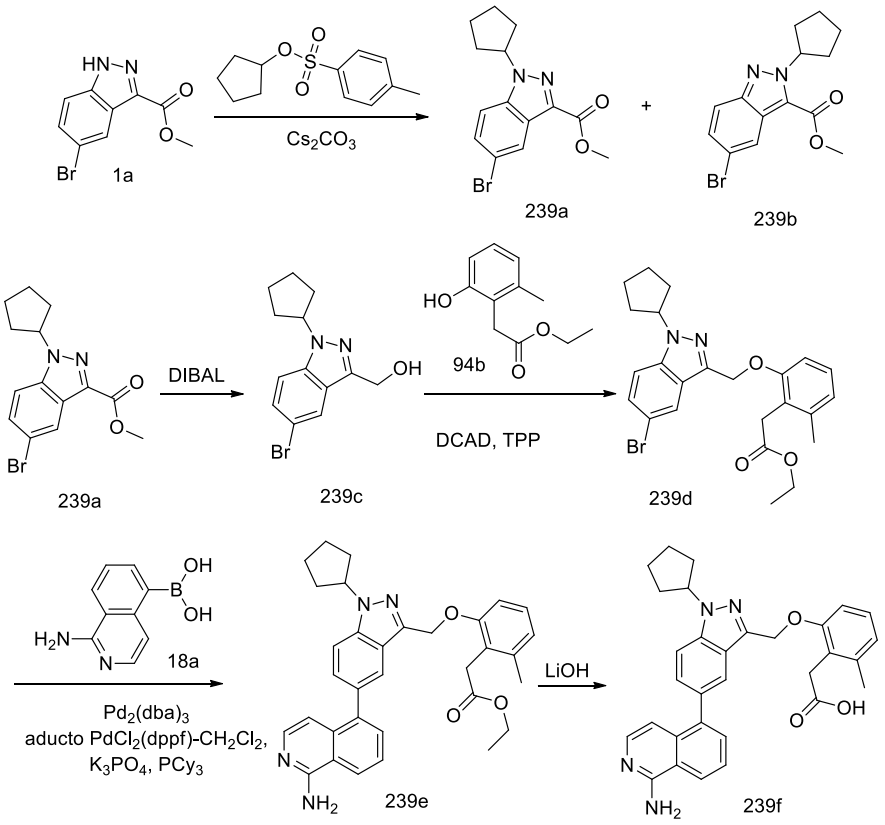
Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**238c**)

El compuesto **238c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((1-ciclobutil-5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**238b**) (220 mg, 0,416 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de AcOH (0,024 mL, 0,416 mmol), níquel Raney (0,416 mmol) e hidrógeno (1 atm) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**238c**) (180 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 513,20 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**238d**)

El compuesto **238d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**238c**) (180 mg, 0,351 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (88 mg, 2,107 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**238d**) (105 mg, 61,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,41 (s, 4H, D_2O intercambiable), 8,00 – 7,93 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 – 7,59 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,97 – 6,83 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,41 – 5,26 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,77 – 2,55 (m, 2H), 2,50 – 2,43 (m, 2H), 1,98 – 1,79 (m, 2H); MS (ES+): 485,20 (M+1); (ES-): 483,10 (M-1).

Esquema 239



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**239f**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**239a**) y 5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**239b**)

Los compuestos **239a** y **239b** se prepararon de acuerdo con el procedimiento

descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (2,502 g, 9,81 mmol) en DMF (40 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (6,39 g, 19,62 mmol) y 4-metilbencensulfonato de ciclopentilo (3,3 g, 13,73 mmol; CAS N.° 3558-06-3) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AO, 5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**239a**) (1,85 g, 58,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,23 - 8,16 (m, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 5,40 - 5,21 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,25 - 2,11 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,78 - 1,61 (m, 2H); MS (ES+): 323,00 & 325,00 (M+1); 345,00 & 347,00 (M+Na) y 5-bromo-2-ciclopentil-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**239b**) (0,62 g, 1,918 mmol, 19,56 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,16 - 8,10 (m, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 6,02 - 5,89 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,23 - 2,16 (m, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,91 - 1,87 (m, 2H), 1,73 - 1,68 (m, 2H); MS (ES+): 323,00 & 325,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metanol (**239c**)

El compuesto **239c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**239a**) (1,85 g, 5,72 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 14,31 mL, 14,31 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, (5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metanol (**239c**) (1,23 g, 72,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,08 - 7,99 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,16 - 5,03 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,57 (m, 2H); MS (ES+): 295,00 & 297,05 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**239d**)

El compuesto **239d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metanol (**239c**) (1 g, 3,39 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato de etilo (**94b**) (0,691 g, 3,56 mmol), PPh_3 (1,066 g, 4,07 mmol) y una solución de DCAD (1,493 g, 4,07 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 2-(2-((5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**239d**) (0,7 g, 1,485 mmol, 43,8 % de rendimiento)

como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,04 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,24 - 5,06 (m, 1H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 471,10 & 473,10 (M+1).

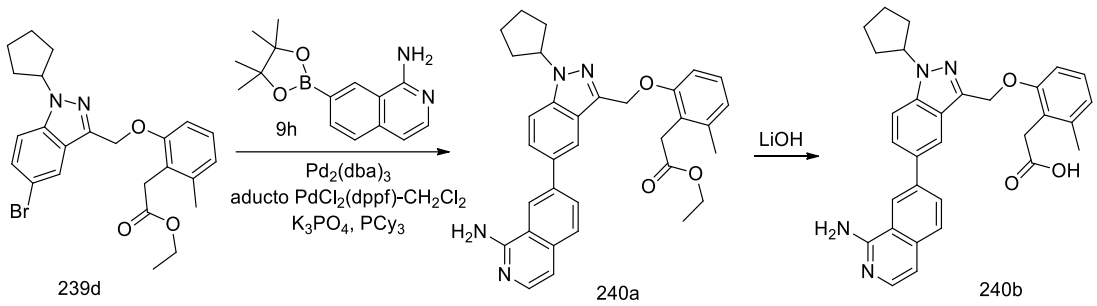
Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**239e**)

El compuesto **239e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**239d**) (350 mg, 0,742 mmol) en dioxano/THF (6 mL) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (209 mg, 1,114 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,485 mL, 2,97 mmol), PCy_3 (41,6 mg, 0,148 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (60,6 mg, 0,074 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (68,0 mg, 0,074 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**239e**) (200 mg, 50,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 535,30 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**239f**)

El compuesto **239f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**239e**) (200 mg, 0,374 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (94 mg, 2,244 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**239f**) (85 mg, 44,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,53 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,29 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 – 7,77 (m, 4H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 – 6,71 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,25 (m, J = 7,1 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,24 – 2,11 (m, 5H), 2,11 – 1,98 (m, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 2H), 1,82 – 1,63 (m, 2H).; MS (ES+): 507,25 (M+1); (ES-): 505,10 (M-1).

Esquema 240



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**240b**)

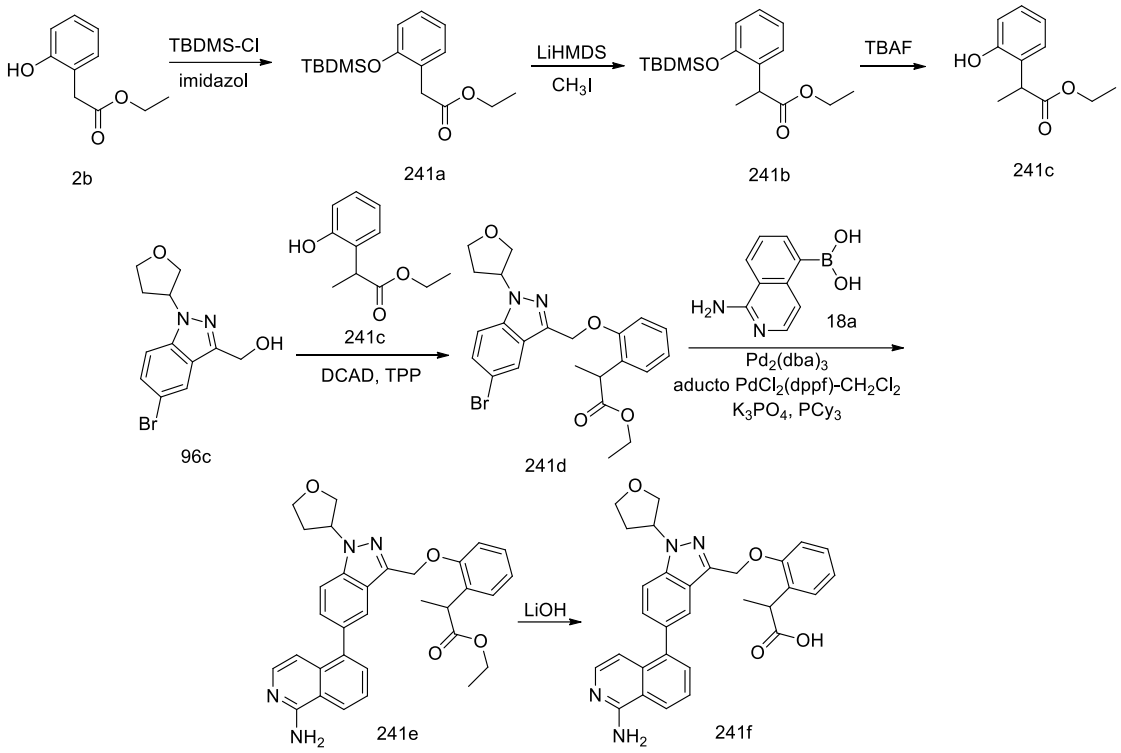
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**240a**)

El compuesto **240a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**239d**) (350 mg, 0,742 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (301 mg, 1,114 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,485 mL, 2,97 mmol), PCy_3 (41,6 mg, 0,148 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (60,6 mg, 0,074 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (68,0 mg, 0,074 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**240a**) (250 mg, 63,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 535,25 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**240b**)

El compuesto **240b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**240a**) (250 mg, 0,468 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (118 mg, 2,81 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**240b**) (115 mg, 48,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 – 7,96 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 6,87 – 6,74 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,30 – 5,16 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,25 – 2,11 (m, 5H), 2,11 – 1,97 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,64 (m, 2H); MS (ES+): 507,20 (M+1); (ES-): 505,20 (M-1).

Esquema 241



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoico (**241f**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)fenil)acetato de etilo (**241a**)

A una solución de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (3 g, 16,65 mmol) en DCM (50 mL) se agregó imidazol (2,267 g, 33,3 mmol) y TBDMS-Cl (3,76 g, 24,97 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc. La capa orgnánica se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método BB para obtener 2-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)fenil)acetato de etilo (**241a**) (4 g, 82 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 - 7,11 (m, 2H), 6,94 - 6,79 (m, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)fenil)propanoato de etilo (**241b**)

A una solución de 2-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)fenil)acetato de etilo (**241a**) (500 mg, 1,698 mmol) en THF (15 mL) a -78 °C se agregó LiHMDS (1N en THF, 1,868 mL, 1,868 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con una solución

de yodometano (241 mg, 1,698 mmol) en THF (3 mL), se agitó a -78 °C durante 1 h y se calentó a 0 °C durante un período de 1 h. La reacción se inactivó con HCl 1N, se concentró al vacío para eliminar el THF y se extrajo con EtOAc (3x), Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método J para obtener 2-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)fenil)propanoato de etilo (**241b**) (150 mg, 28,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 309,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (**241c**)

A una solución de 2-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)fenil)propanoato de etilo (**241b**) (150 mg, 0,486 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se agregó fluoruro de N,N-dibutil-N-propilbutan-1-aminio (TBAF, 0,608 mL, 0,608 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se colocó en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método J para obtener 2-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (**241c**) (80 mg, 85 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 7,14 - 6,95 (m, 2H), 6,85 - 6,67 (m, 2H), 4,04 (qd, J = 7,1, 1,4 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 195,10 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (**241d**)

El compuesto **241d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**96c**) (500 mg, 1,683 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (**241c**) (360 mg, 1,851 mmol) , PPh_3 (530 mg, 2,019 mmol) y una solución de DCAD (741 mg, 2,019 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método X, 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (**241d**) (580 mg, 72,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 1H), 5,60 - 5,45 (m, 1H), 5,43 - 5,37 (m, 2H), 4,16 - 3,99 (m, 2H), 3,99 - 3,79 (m, 5H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,05 & 475,10 (M+1); 495,05 & 497,10 (M+Na); (ES-): 471,00 & 473.(M-1).

Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (**241e**)

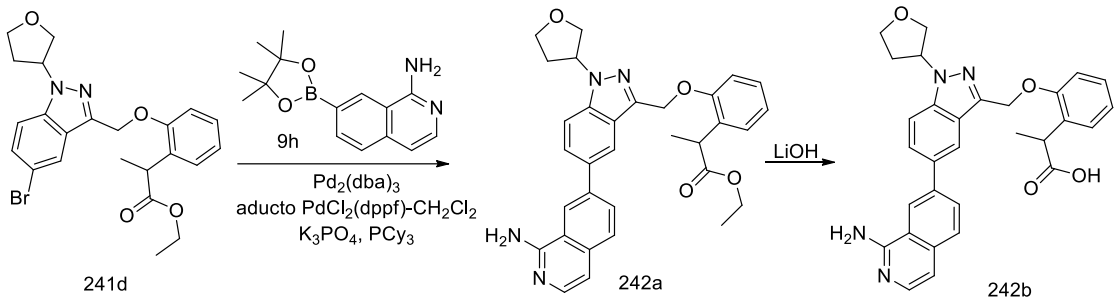
El compuesto **241e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (**241d**) (290 mg, 0,613 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (173 mg, 0,919 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,225 mL, 2,451 mmol), PCy_3 (34,4 mg, 0,123 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (50,0 mg, 0,061 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (56,1 mg, 0,061 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AP, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (**241e**) (180 mg, 54,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoico (**241f**)

El compuesto **241f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (**241e**) (180 mg, 0,335 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (84 mg, 2,013 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoico (**241f**) (80 mg, 46,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,46 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,24 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 3H), 7,89 – 7,79 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 5,67 – 5,54 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,24 – 4,05 (m, 2H), 4,05 – 3,84 (m, 3H), 2,49 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,31 (m, 1H), 1,24 – 1,08 (m, 3H); MS (ES+): 509,20 (M+1); (ES-): 507,15 (M-1).

Esquema 242



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoico (**242b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-

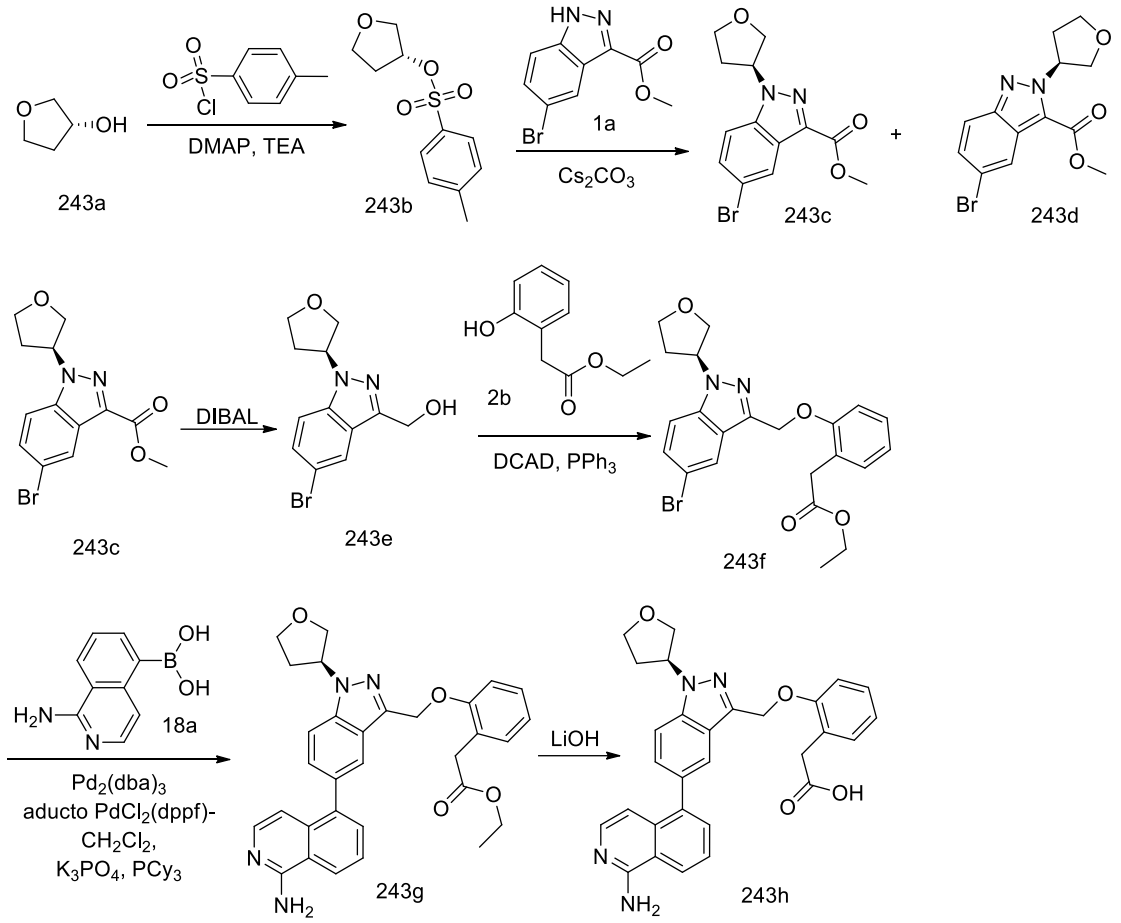
il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (**242a**)

El compuesto **242a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (**241d**) (290 mg, 0,613 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (248 mg, 0,919 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,225 mL, 2,451 mmol), PCy_3 (34,4 mg, 0,123 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (50 mg, 0,061 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (56,1 mg, 0,061 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (56,1 mg, 0,061 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método T, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (**242a**) (180 mg, 54,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoico (**242b**)

El compuesto **242b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (**242a**) (180 mg, 0,335 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (84 mg, 2,013 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)propanoico (**242b**) (75 mg, 44,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,99 (d, 1H), 8,46 – 8,31 (m, 2H), 8,10 – 7,99 (m, 2H), 7,99 – 7,88 (m, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,13 (m, 1H), 7,00 – 6,88 (m, 1H), 5,65 – 5,54 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,23 – 4,06 (m, 2H), 4,06 – 3,84 (m, 3H), 2,49 – 2,43 (m, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 1,22 (dd, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 3H); MS (ES+): 509,25 (M+1); MS (ES-): 507,20 (M-1).

Esquema 243



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**243h**)

Etapa 1: Preparación de 4-metilbencensulfonato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo (**243b**)

El compuesto **243b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 86 a partir de (R)-tetrahidrofuran-3-ol (**243a**) (8 g, 91 mmol; CAS N.° 86087-24-3) en DCM anhidro (200 mL) mediante el uso de DMAP (0,555 g, 4,54 mmol), TEA (18,98 mL, 136 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (34,6 g, 182 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AJ, para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AO, 4-metilbencensulfonato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo (**243b**) (16,5 g, 75,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 - 7,72 (m, 2H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 5,18 - 5,03 (m, 1H), 3,81 - 3,60 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 1H); MS (ES+): 265,00 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (S)- 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**243c**) y (S)- 5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-

carboxilato de metilo (**243d**)

Los compuestos **243c** y **243d** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (15,70 g, 61,5 mmol) en DMF (100 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (40,1 g, 123 mmol) y 4-metilbencensulfonato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo (**243b**) (16,4 g, 67,7 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AO, (S)- 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**243c**) (8,6 g, 43,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 5,74 - 5,44 (m, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 2H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 2,49 - 2,26 (m, 2H); MS (ES+): 325,00 & 327,00 (M+1); 347,00 & 349,00 (M+Na) y (S)- 5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**243d**) (3,6 g, 17,99 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 325,00 & 327,00 (M+1); 347,00 & 349,00 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (S)-(5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**243e**)

El compuesto **243e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de (S)- 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**243c**) (8 g, 24,60 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 61,5 mL, 61,5 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, (S)-(5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**243e**) (5,42 g, 74,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,52 - 5,39 (m, 1H), 5,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,14 - 3,96 (m, 2H), 3,93 - 3,78 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,33 - 2,18 (m, 1H); MS (ES+): 297,00 & 299,00 (M+1); 319,00 & 321,00 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de (S)- 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243f**)

El compuesto **243f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (S)-(5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**243e**) (1 g, 3,37 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (0,667 g, 3,70 mmol), PPh_3 (1,059 g, 4,04 mmol) y una solución de DCAD (1,483 g, 4,04 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, (S)- 2-(2-((5-bromo-1-

(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243f**) (1,2 g, 78 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 1H), 5,56 - 5,44 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 3,96 - 3,82 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,47 - 2,21 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 459,10 & 461,10 (M+1); 481,00 & 483,00 (M+Na); (ES-): 457,00 & 459,00 (M-1).

Etapa 5: Preparación de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243g**)

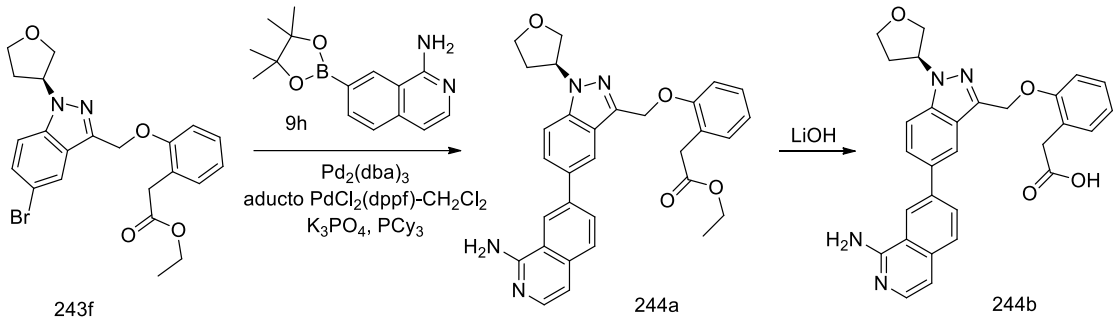
El compuesto **243g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243f**) (300 mg, 0,653 mmol) en dioxano/THF (6 mL) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (184 mg, 0,980 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,306 mL, 2,61 mmol), PCy_3 (36,6 mg, 0,131 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (53,3 mg, 0,065 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (59,8 mg, 0,065 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243g**) (200 mg, 58,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 523,20 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**243h**)

El compuesto **243h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243g**) (200 mg, 0,383 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (96 mg, 2,296 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**243h**) (40 mg, 21,13 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,81 (m, 4H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 6,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 1H), 5,68 – 5,52 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 2H), 4,03 – 3,87 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,48 – 2,23 (m, 2H); MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{29}H_{26}N_4O_4$,1,05HCl,1,5H_2O: C, 62,22; H, 5,41; Cl, 6,65; N, 10,01;

Encontrado: C, 62,14; H, 5,13; Cl, 6,99; N, 9,78.

Esquema 244



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**244b**)

Etapa 1: Preparación de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**244a**)

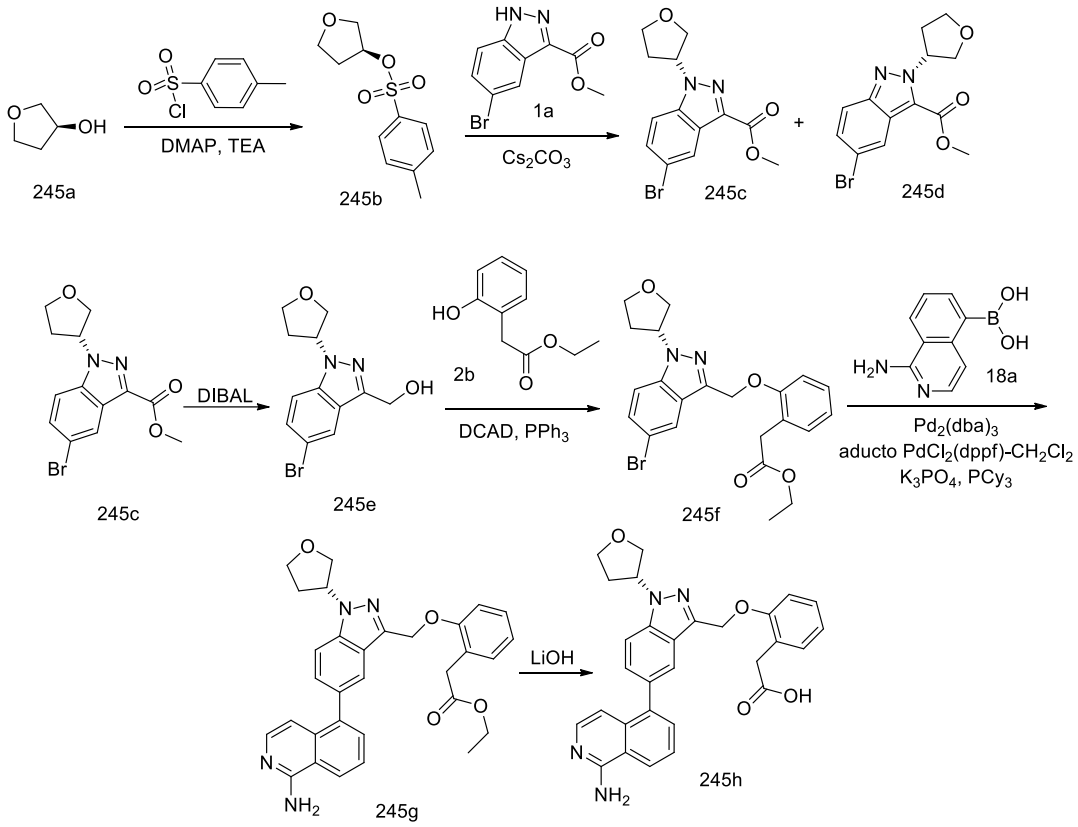
El compuesto **244a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243f**) (300 mg, 0,653 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (265 mg, 0,980 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,306 mL, 2,61 mmol), PCy_3 (36,6 mg, 0,131 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$ (53,3 mg, 0,065 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (59,8 mg, 0,065 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**244a**) (200 mg, 58,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 523,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**244b**)

El compuesto **244b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (S)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**244a**) (200 mg, 0,383 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (96 mg, 2,296 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**244b**) (65 mg, 34,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 – 8,91 (m, 1H), 8,41 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,09 – 7,98 (m, 2H),

7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 5,65 – 5,52 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,22 – 4,06 (m, 2H), 4,02 – 3,84 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,48 – 2,23 (m, 2H).; MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{29}H_{26}N_4O_4$,1,1HCl,1,25H_2O: C, 62,52; H, 5,36; Cl, 7,00; N, 10,06; Encontrado: C, 62,74; H, 5,26; Cl, 7,15; N, 10,03.

Esquema 245



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**245h**)

Etapa 1: Preparación de (S)-4-metilbencensulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo (**245b**)

El compuesto **245b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 86 a partir de (S)-tetrahidrofuran-3-ol (**245a**) (8 g, 91 mmol; CAS N.° 86087-23-2) en DCM anhidro (200 mL) mediante el uso de DMAP (0,555 g, 4,54 mmol), TEA (18,98 mL, 136 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (34,6 g, 182 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AJ, (S)-4-metilbencensulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo (**245b**) (15,5 g, 64,0 mmol, 70,5 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,88 - 7,76 (m, 2H), 7,56 - 7,41 (m, 2H), 5,20 - 5,04 (m, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,16 - 2,00 (m, 1H), 1,94 - 1,79 (m, 1H); MS (ES+): 265,00 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (R)- 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**245c**) y (R)- 5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**245d**)

Los compuestos **245c** y **245d** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (14,74 g, 57,8 mmol) en DMF (100 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (37,7 g, 116 mmol) y (S)-4-metilbencensulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo (**245b**) (15,4 g, 63,6 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AO, (R)- 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**245c**) (8 g, 42,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 5,63 (ddt, J = 8,1, 6,6, 3,9 Hz, 1H), 4,18 - 4,03 (m, 2H), 4,00 - 3,81 (m, 5H), 2,49 - 2,25 (m, 2H); MS (ES+): 325,00 & 327,00 (M+1); 347,00 & 349,00 (M+Na) y (R)-5-bromo-2-(tetrahidrofuran-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**245d**) (3 g, 15,97 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 325,00 & 327,00 (M+1); 347,00 & 349,00 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (R)-(5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**245e**)

El compuesto **245e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de (R)- 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**245c**) (8 g, 24,60 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 61,5 mL, 61,5 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, (R)-(5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**245e**) (5,65 g, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,51 - 5,39 (m, 1H), 5,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 2,48 - 2,34 (m, 1H), 2,34 - 2,17 (m, 1H); MS (ES+): 297,00 & 299,00 (M+1); 319,00 & 321,00 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de (R)- 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245f**)

El compuesto **245f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (R)-(5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**245e**) (1 g, 3,37 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (0,667 g, 3,70 mmol), PPh_3 (1,059 g, 4,04 mmol) y una

solución de DCAD (1,483 g, 4,04 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, (R)- 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245f**) (1,2 g, 78 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 1H), 5,60 - 5,42 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,96 - 3,83 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,47 - 2,23 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 459,10 & 461,10 (M+1); 481,00 & 483,10 (M+Na); (ES-): 457,00 & 459,00 (M-1).

Etapa 5: Preparación de (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245g**)

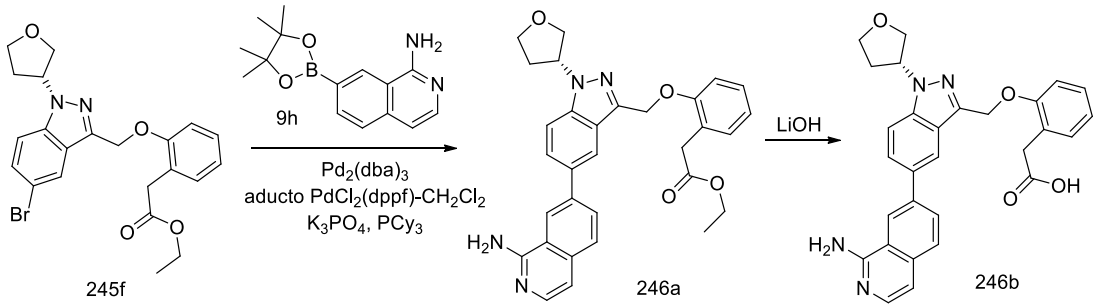
El compuesto **245g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245f**) (300 mg, 0,653 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (184 mg, 0,980 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,306 mL, 2,61 mmol), PCy_3 (36,6 mg, 0,131 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (53,3 mg, 0,065 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (59,8 mg, 0,065 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245g**) (200 mg, 58,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 523,20 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**245h**)

El compuesto **245h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245g**) (200 mg, 0,383 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (96 mg, 2,296 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**245h**) (45 mg, 23,78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 – 7,80 (m, 4H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 6,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 5,67 – 5,52 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,21 – 4,06 (m, 2H), 4,06

– 3,86 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,48 – 2,30 (m, 2H); MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,10 (M-1).

Esquema 246



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**246b**)

Etapa 1: Preparación de (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**246a**)

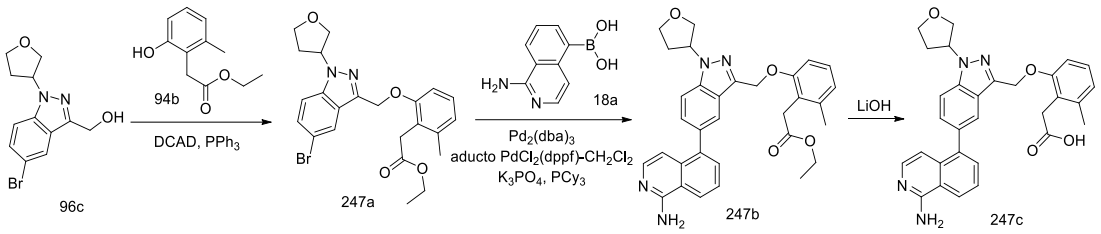
El compuesto **246a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245f**) (300 mg, 0,653 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (265 mg, 0,980 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,306 mL, 2,61 mmol), PCy_3 (36,6 mg, 0,131 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (53,3 mg, 0,065 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (59,8 mg, 0,065 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**246a**) (200 mg, 58,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 523,30 (M+1); (ES-): 521,15 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**246b**)

El compuesto **246b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**246a**) (200 mg, 0,383 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (96 mg, 2,296 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**246b**) (55 mg, 29,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O

intercambiable), 8,97 (d, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,12 – 7,99 (m, 2H), 7,99 – 7,90 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,16 (m, 4H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 5,68 – 5,54 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,22 – 4,05 (m, 2H), 4,05 – 3,84 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,49 – 2,25 (m, 2H); MS (ES+): 495,20 (M+1); MS (ES-): 493,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{29}H_{26}N_4O_4$,1,1HCl,1,25H_2O: C, 62,52; H, 5,36; Cl, 7,00; N, 10,06; Encontrado: C, 62,64; H, 5,30; Cl, 7,27; N, 10,06.

Esquema 247



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**247c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**247a**)

El compuesto **247a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**96c**) (500 mg, 1,683 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato de etilo (**94b**) (343 mg, 1,767 mmol) PPh_3 (530 mg, 2,019 mmol) y una solución de DCAD (741 mg, 2,019 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**247a**) (500 mg, 62,8 % de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES+): 473,10 & 475,10 (M+1); 495,05 & 497,05 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**247b**)

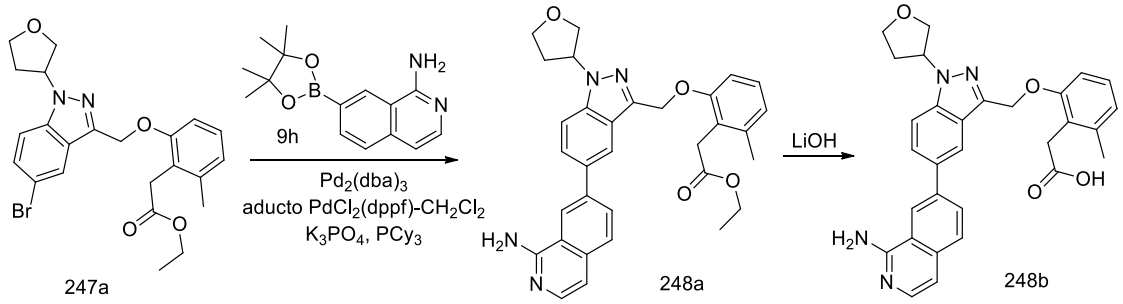
El compuesto **247b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**247a**) (250 mg, 0,528 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (149 mg, 0,792 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,056 mL, 2,113 mmol), PCy_3 (29,6 mg, 0,106 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (43,1 mg, 0,053 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (48,4 mg, 0,053 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-

il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**247b**) (120 mg, 42,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 4H), 7,21 - 7,04 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,58 - 5,42 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 4,01 - 3,82 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**247c**)

El compuesto **247c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**247b**) (120 mg, 0,224 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (56,3 mg, 1,342 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**247c**) (65 mg, 57,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,18 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 5,67 – 5,51 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,23 – 4,06 (m, 2H), 4,06 – 3,84 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,49 – 2,29 (m, 2H), 2,17 (s, 3H); MS (ES+): 509,20 (M+1); (ES-): 507,15 (M-1); Análisis calculado para $C_{30}H_{28}N_4O_4$.HCl,1,5H2O: C, 62,99; H, 5,64; Cl, 6,20; N, 9,79; Encontrado: C, 62,88; H, 5,52; Cl, 6,26; N, 9,77.

Esquema 248



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**248b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**248a**)

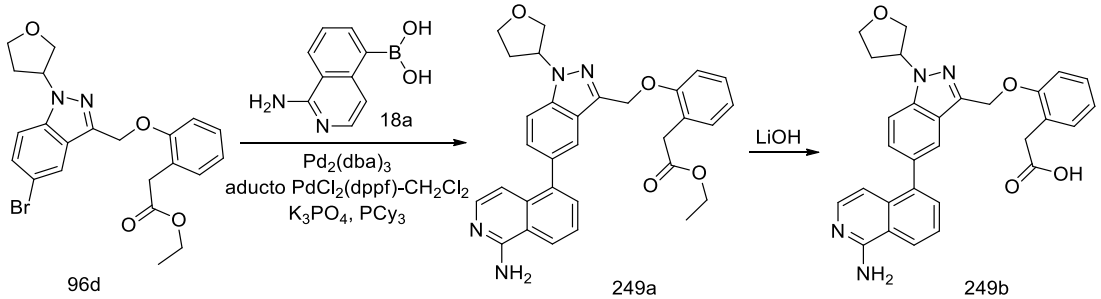
El compuesto **248a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**247a**) (250 mg, 0,528 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (214 mg, 0,792 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,056 mL, 2,113 mmol), PCy_3 (29,6 mg, 0,106 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (43,5 mg, 0,053 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (48,4 mg, 0,053 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**248a**) (120 mg, 42,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**248b**)

El compuesto **248b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**248a**) (120 mg, 0,224 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (56,3 mg, 1,342 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**248b**) (65 mg, 57,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,34 – 8,26 (m, 1H), 8,11 – 7,99 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,22 – 7,07 (m, 2H), 6,87 – 6,74 (m, 1H), 5,68 – 5,52 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,24 – 4,03 (m, 2H), 4,03 – 3,84 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,49 – 2,29 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).; MS (ES+): 509,20 (M+1); (ES-): 507,10 (M-1).

Esquema 249



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**249b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-

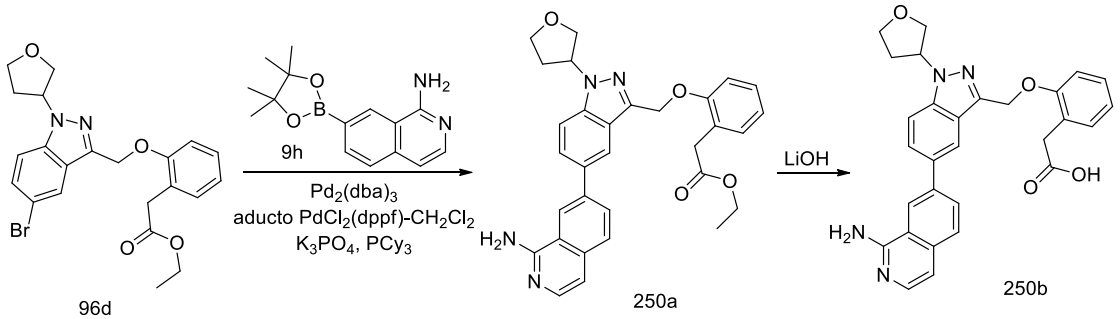
il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**249a**)

El compuesto **249a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96d**) (500 mg, 1,089 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (307 mg, 1,633 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 2,177 mL, 4,35 mmol), PCy_3 (61,1 mg, 0,218 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (89 mg, 0,109 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (100 mg, 0,109 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**249a**) (300 mg, 52,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 523,25 (M+1);

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**249b**)

El compuesto **249b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**249a**) (300 mg, 0,574 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (145 mg, 3,44 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**249b**) (112 mg, 39,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,70 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,40 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,78 (m, 4H), 7,71 – 7,59 (m, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 1H), 5,65 – 5,52 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,21 – 4,04 (m, 2H), 4,04 – 3,83 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,28 (m, 1H); MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,10 (M-1).

Esquema 250



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-

1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**250b**)

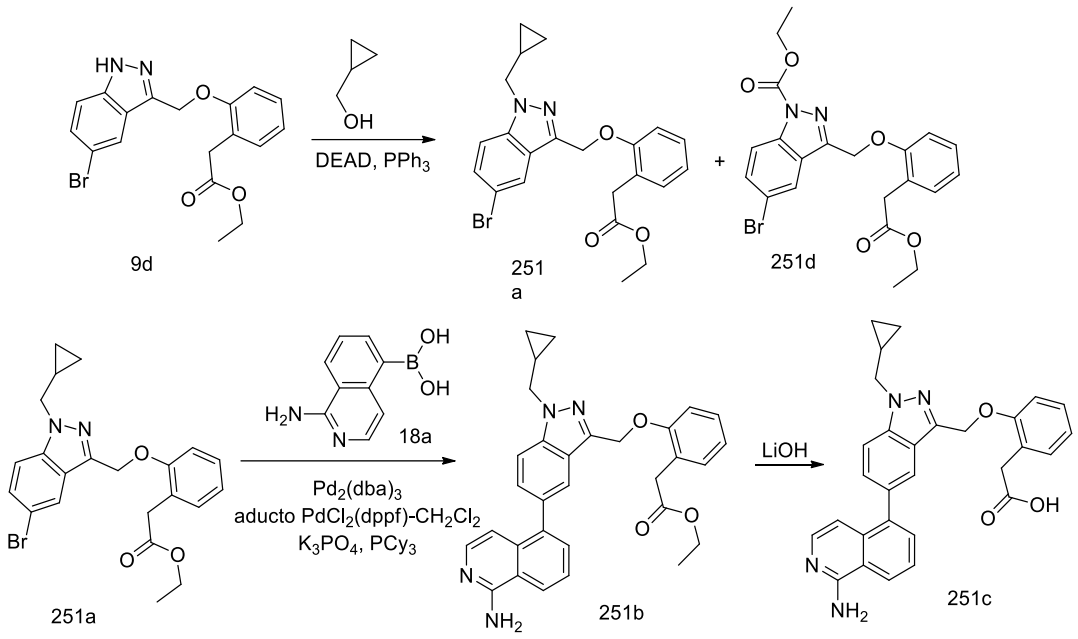
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**250a**)

El compuesto **250a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96d**) (500 mg, 1,089 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (441 mg, 1,633 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 2,177 mL, 4,35 mmol), PCy_3 (61,1 mg, 0,218 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (89 mg, 0,109 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (100 mg, 0,109 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**250a**) (300 mg, 52,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 523,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**250b**)

El compuesto **250b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**250a**) (300 mg, 0,574 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (145 mg, 3,44 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**250b**) (190 mg, 66,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,31 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,26 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,04 – 8,94 (m, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,35 – 8,27 (m, 1H), 8,09 – 7,98 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 3H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 1H), 5,65 – 5,51 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,21 – 4,03 (m, 2H), 4,03 – 3,83 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H).; MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,10 (M-1).

Esquema 251



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**251c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**251a**) y 5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (**251d**)

Los compuestos **251a** y **251d** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 8 a partir de 2-(2-((5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**9d**) (500 mg, 1,285 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de ciclopropilmetanol (185 mg, 2,57 mmol; CAS N.° 2516-33-8), PPh_3 (674 mg, 2,57 mmol) y una solución de DEAD (447 mg, 2,57 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método L, 2-(2-((5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**251a**) (80 mg, 14,05 % de rendimiento) como un aceite amarillo; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,96 – 7,92 (m, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 3H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,31 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,34 – 1,17 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,55 – 0,33 (m, 4H); MS (ES+): 443,10 & 445,05 (M+1) y 5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (**251d**) (200 mg, 33,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**251b**)

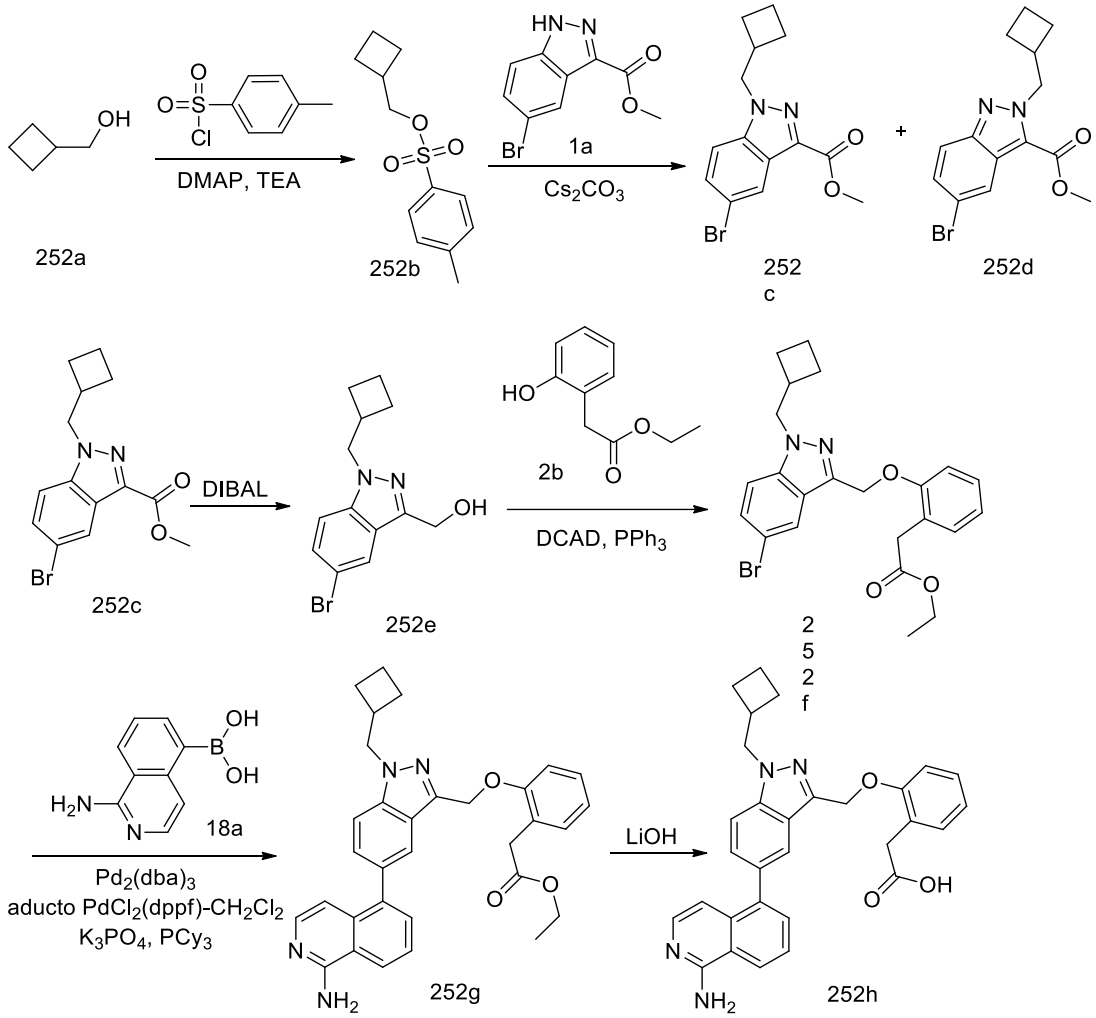
El compuesto **251b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**251a**) (80 mg, 0,180 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (50,9 mg, 0,271 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,361 mL, 0,722 mmol), PCy_3 (10,12 mg, 0,036 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (14,74 mg, 0,018 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (16,52 mg, 0,018 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**251b**) (80 mg, 88 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 507,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**251c**)

El compuesto **251c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**251b**) (80 mg, 0,158 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (39,8 mg, 0,948 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**251c**) (20 mg, 26,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 – 7,80 (m, 4H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,39 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,43 – 1,24 (m, 1H), 0,59 – 0,41 (m, 4H); MS (ES+): 479,20 (M+1); (ES-): 477,10 (M-1).

Esquema 252



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**252h**)

Etapa 1: Preparación de 4-metilbencensulfonato de ciclobutilmetilo (**252b**)

El compuesto **252b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 86 a partir de ciclobutilmetanol (**252a**) (3 g, 34,8 mmol; CAS N.° 4415-82-1) en DCM anhidro (80 mL) mediante el uso de DMAP (0,213 g, 1,742 mmol), TEA (7,28 mL, 52,2 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (13,28 g, 69,7 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método O, 4-metilbencensulfonato de ciclobutilmetilo (**252b**) (7,3 g, 87 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 - 7,67 (m, 2H), 7,57 - 7,33 (m, 2H), 3,97 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,00 - 1,53 (m, 6H); MS (ES+): 263,00 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**252c**) y 5-bromo-2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**252d**)

Los compuestos **252c** y **252d** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (3,87 g, 15,19 mmol) en DMF (40 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (9,90 g, 30,4 mmol) y 4-metilbencensulfonato de ciclobutilmetilo (**252b**) (7,3 g, 30,4 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, 5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**252c**) (2,3 g, 46,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,96 - 2,74 (m, 1H), 1,98 - 1,69 (m, 6H); MS (ES+): 323,00 & 325,00 (M+1); 345,00 & 347,00 (M+Na) y 5-bromo-2-(ciclobutilmetil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**252d**) (1,0 g, 20,37 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,98 - 2,79 (m, 1H), 2,08 - 1,70 (m, 6H); MS (ES+): 323,00 & 325,00 (M+1); 345,00 & 347,00 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metanol (**252e**)

El compuesto **252e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**252c**) (2,2 g, 6,81 mmol) en DCM (40 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 17,02 mL, 17,02 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, (5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metanol (**252e**) (1,7 g, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,36 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,87 - 2,68 (m, 1H), 1,94 - 1,71 (m, 6H); MS (ES+): 295,00 & 297,00 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252f**)

El compuesto **252f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metanol (**252e**) (1,7 g, 5,76 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1,09 g, 6,05 mmol), PPh_3 (1,813 g, 6,91 mmol) y una solución de DCAD (2,54 g, 6,91 mmol) en DCM (20 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 2-(2-((5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252f**) (1,5 g, 56,9 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd,

J = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,81 - 6,69 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,43 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,81 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 1,98 - 1,70 (m, 6H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 457,10 & 459,10 (M+1); 479,10 & 481,10 (M+Na).

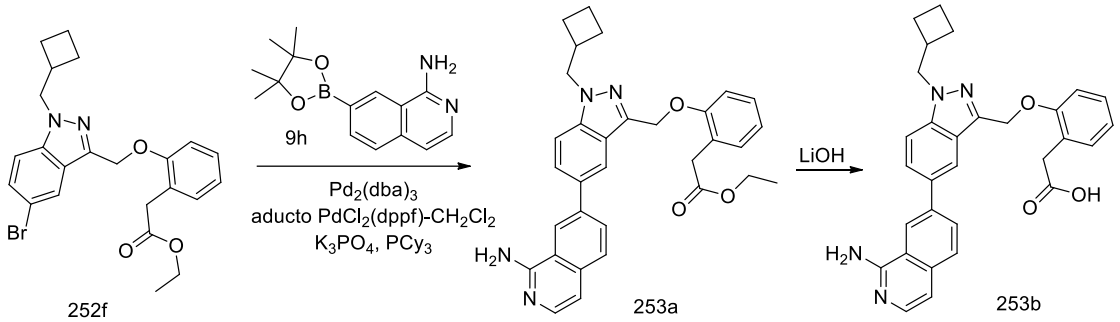
Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252g**)

El compuesto **252g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252f**) (200 mg, 0,437 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (123 mg, 0,656 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,875 mL, 1,749 mmol), PCy_3 (24,53 mg, 0,087 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (35,7 mg, 0,044 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (40,0 mg, 0,044 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252g**) (170 mg, 74,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,72 (m, 3H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 3H), 6,82 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,49 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 2,02 - 1,82 (m, 6H), 0,71 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 521,25 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**252h**)

El compuesto **252h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252g**) (170 mg, 0,327 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (82 mg, 1,959 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**252h**) (60 mg, 37,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,22 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,92 (m, 1H), 7,91 – 7,79 (m, 3H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,82 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,50 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,97 – 2,78 (m, 1H), 2,04 – 1,77 (m, 6H).; MS (ES+): 493,20 (M+1); (ES-): 491,10 (M-1).

Esquema 253



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**253b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**253a**)

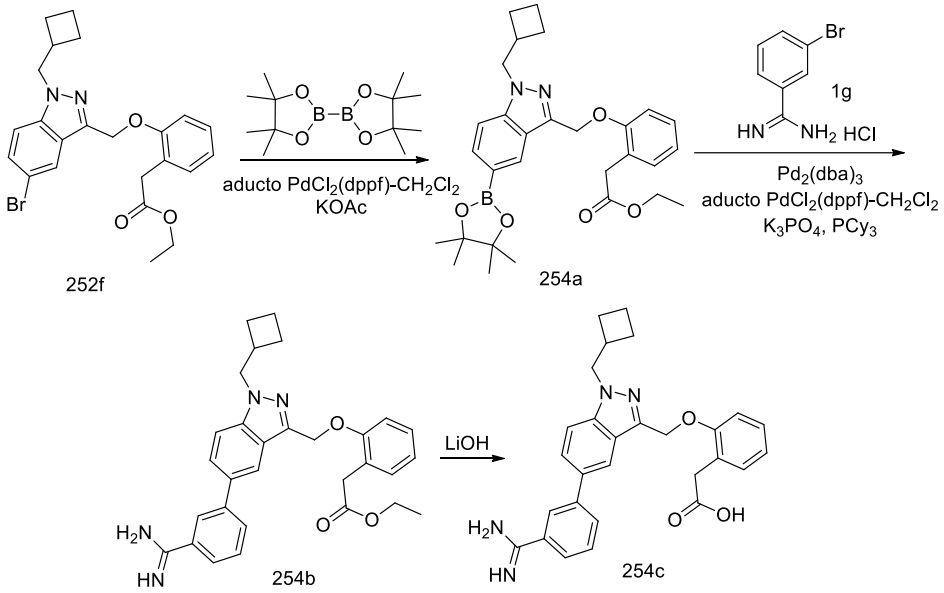
El compuesto **253a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252f**) (200 mg, 0,437 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (177 mg, 0,656 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,875 mL, 1,749 mmol), PCy_3 (24,53 mg, 0,087 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (35,7 mg, 0,044 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (40,0 mg, 0,044 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**253a**) (170 mg, 74,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 521,30 (M+1); MS (ES-): 519,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**253b**)

El compuesto **253b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**253a**) (170 mg, 0,327 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (82 mg, 1,959 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**253b**) (60 mg, 37,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 – 7,95 (m, 2H), 7,95 – 7,85 (m, 1H), 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 3H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,97 – 6,82 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,49 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,96 – 2,74 (m, 1H), 2,01 – 1,75 (m, 6H).; MS

(ES+): 493,20 (M+1); (ES-): 491,15 (M-1).

Esquema 254



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**254c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((1-(ciclobutilmetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**254a**)

El compuesto **254a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252f**) (1,1 g, 2,405 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) mediante el uso de BISPIN (1,221 g, 4,81 mmol), KOAc (0,590 g, 6,01 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,118 g, 0,144 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método L, 2-(2-((1-(ciclobutilmetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**254a**) (1,1 g, 91 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,15 (s, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,43 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,94 - 2,68 (m, 1H), 1,96 - 1,76 (m, 6H), 1,29 (s, 12H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 505,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**254b**)

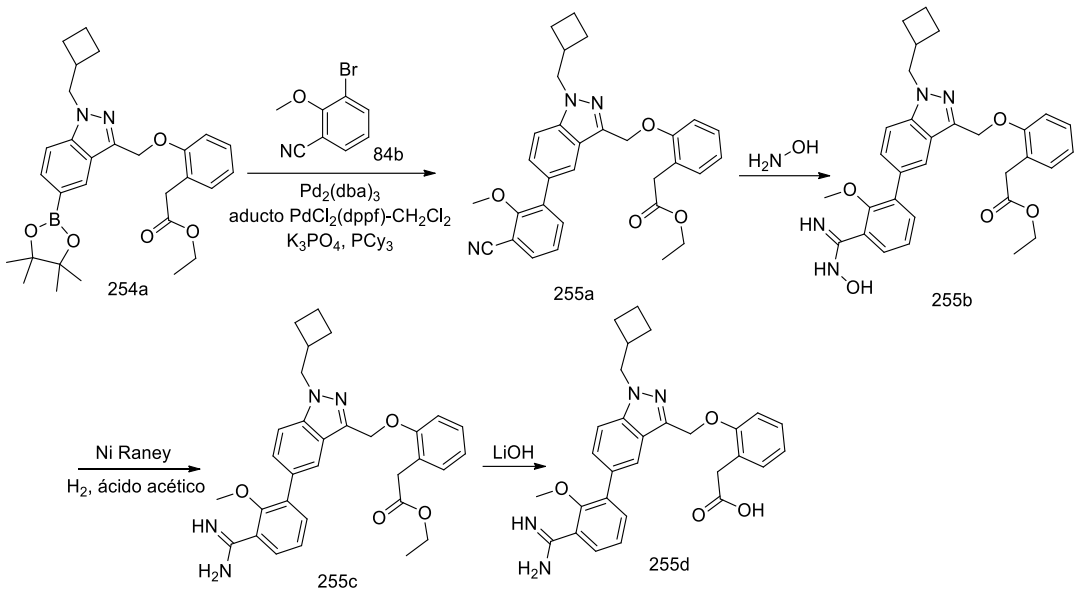
El compuesto **254b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-(ciclobutilmetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**254a**) (500 mg, 0,991

mmol) en dioxano/THF (8 mL, 1:1) mediante el uso de clorhidrato de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (467 mg, 1,982 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,982 mL, 3,96 mmol), PCy_3 (55,6 mg, 0,198 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (81 mg, 0,099 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (91 mg, 0,099 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, para obtener 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**254b**) (400 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 497,30 (M+1); 519,20 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**254c**)

El compuesto **254c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**254b**) (400 mg, 0,805 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (203 mg, 4,83 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**254c**) (60 mg, 15,90 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,51 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,30 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 6,96 – 6,84 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,48 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 2,03 – 1,70 (m, 6H); MS (ES+): 469,20 (M+1); (ES-): 467,20 (M-1).

Esquema 255



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**255d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**255a)**

El compuesto **255a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-(ciclobutilmetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**254a)** (600 mg, 1,189 mmol) en dioxano/THF (8 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromo-2-metoxibenzonitrilo (**84b**) (378 mg, 1,784 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 2,379 mL, 4,76 mmol), PCy_3 (66,7 mg, 0,238 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (97 mg, 0,119 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (109 mg, 0,119 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**255a)** (440 mg, 72,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 510,15 (M+1); 532,15 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((1-(ciclobutilmetil)-5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**255b)**

El compuesto **255b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**255a)** (440 mg, 0,863 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,570 mL, 8,63 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((1-(ciclobutilmetil)-5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**255b)** (350 mg, 74,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 543,30

(M+1).

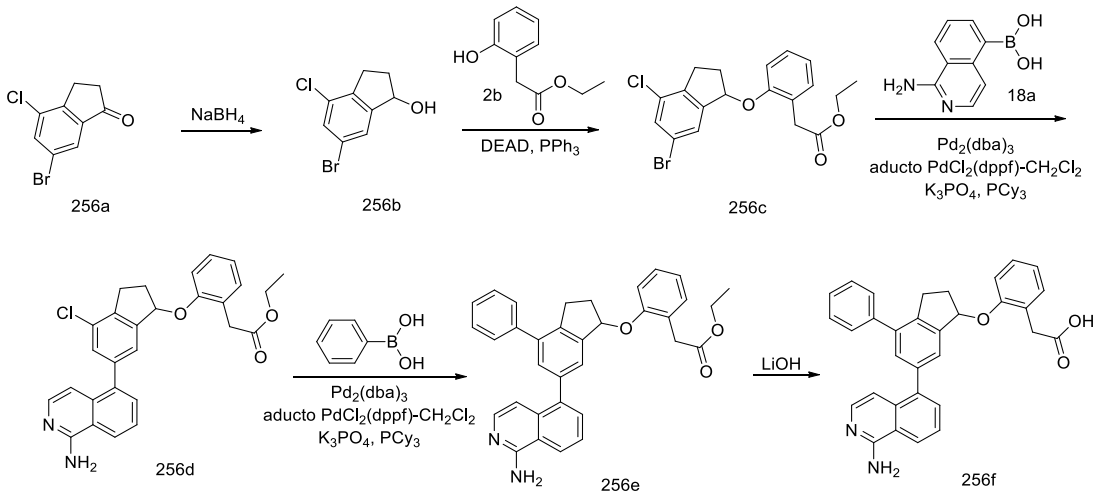
Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**255c)**

El compuesto **255c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((1-(ciclobutilmetil)-5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**255b)** (350 mg, 0,645 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de AcOH (0,037 mL, 0,645 mmol), níquel Raney (0,645 mmol) e hidrógeno (1 atm) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**255c)** (300 mg, 88 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 527,30 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**255d**)

El compuesto **255d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**255c**) (300 mg, 0,570 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (143 mg, 3,42 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**255d**) (180 mg, 63,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,40 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,36 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,02 – 7,90 (m, 1H), 7,91 – 7,79 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,47 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,96 – 2,72 (m, 1H), 2,03 – 1,68 (m, 6H); MS (ES+): 499,20 (M+1); (ES-): 497,10 (M-1).

Esquema 256



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**256f**)

Etapa 1: Preparación de 6-bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**256b**)

El compuesto **256b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 205 a partir de 6-bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**256a**) (1 g, 4,07 mmol; CAS N.° 1260017-17-1) en MeOH anhidro (30 mL) mediante el uso de $NaBH_4$ (0,231 g, 6,11 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método X, 6-bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**256b**) (900 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,09 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,96 - 2,81 (m, 1H), 2,77 - 2,59 (m, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((6-bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256c**)

El compuesto **256c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 8 a partir de 6-bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**256b**) (900 mg, 3,64 mmol) en THF (30 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1310 mg, 7,27 mmol), PPh_3 (1907 mg, 7,27 mmol) y una solución de DEAD (1266 mg, 7,27 mmol) en THF para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((6-bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256c**) (400 mg, 26,9 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 1H), 5,94 - 5,86 (m, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,05 - 2,92 (m, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 2,72 - 2,57 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 431,00 & 433,00 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256d**)

El compuesto **256d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256c**) (190 mg, 0,464 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (87 mg, 0,464 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,928 mL, 1,855 mmol), PCy_3 (26,0 mg, 0,093 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (37,9 mg, 0,046 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (42,5 mg, 0,046 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256d**) (120 mg, 54,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 7,00 - 6,87 (m, 3H), 6,71 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,98 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,86 - 3,59 (m, 2H), 3,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 0,79 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,20 & 475,10 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256e**)

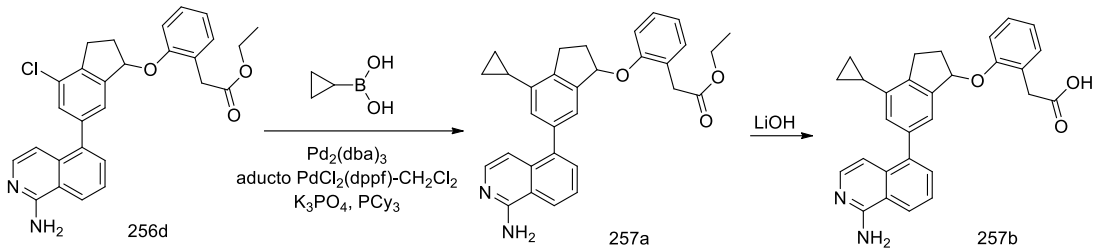
El compuesto **256e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256d**) (60 mg, 0,127 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido fenilborónico (30,9 mg, 0,254 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,254 mL, 0,507 mmol), PCy_3 (7,12 mg, 0,025 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (10,36 mg, 0,013 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (11,62 mg, 0,013 mmol)) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AP, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256e**) (30 mg, 46,0 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 515,20 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**256f**)

El compuesto **256f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256e**) (30 mg, 0,058 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (14,68 mg, 0,350 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-fenil-2,3-dihidro-1H-

inden-1-il)oxi)fenil)acético (**256f**) (8 mg, 28,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,06 – 7,94 (m, 1H), 7,94 – 7,79 (m, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 3H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 3H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,97 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,16 – 3,06 (m, 2H), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,11 – 1,96 (m, 1H); MS (ES+): 487,20 (M+1).

Esquema 257



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**257b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**257a**)

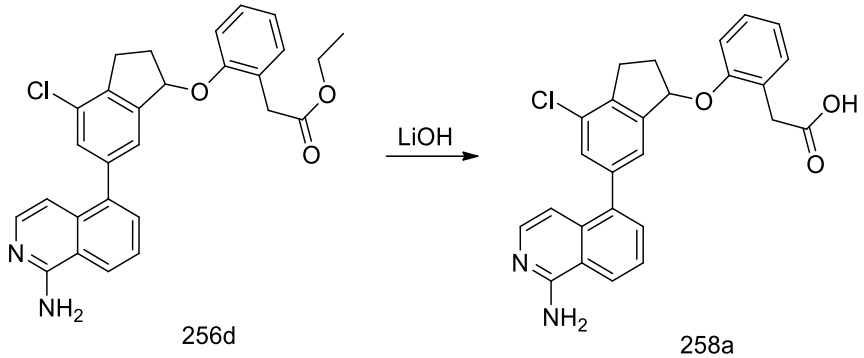
El compuesto **257a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256d**) (60 mg, 0,127 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido ciclopropilborónico (54,5 mg, 0,634 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,254 mL, 0,507 mmol), PCy_3 (7,12 mg, 0,025 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (10,36 mg, 0,013 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (11,62 mg, 0,013 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AP, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**257a**) (30 mg, 49,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 479,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**257b**)

El compuesto **257b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**257a**) (30 mg, 0,063 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (15,78 mg, 0,376 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-

ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**257b**) (12 mg, 42,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 – 7,77 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 4H), 6,97 – 6,89 (m, 2H), 6,89 – 6,83 (m, 1H), 5,88 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,84 – 2,68 (m, 1H), 2,15 – 1,93 (m, 2H), 1,03 – 0,94 (m, 2H), 0,81 – 0,69 (m, 2H); MS (ES+): 451,15 (M+1); (ES-): 449,10 (M-1).

Esquema 258

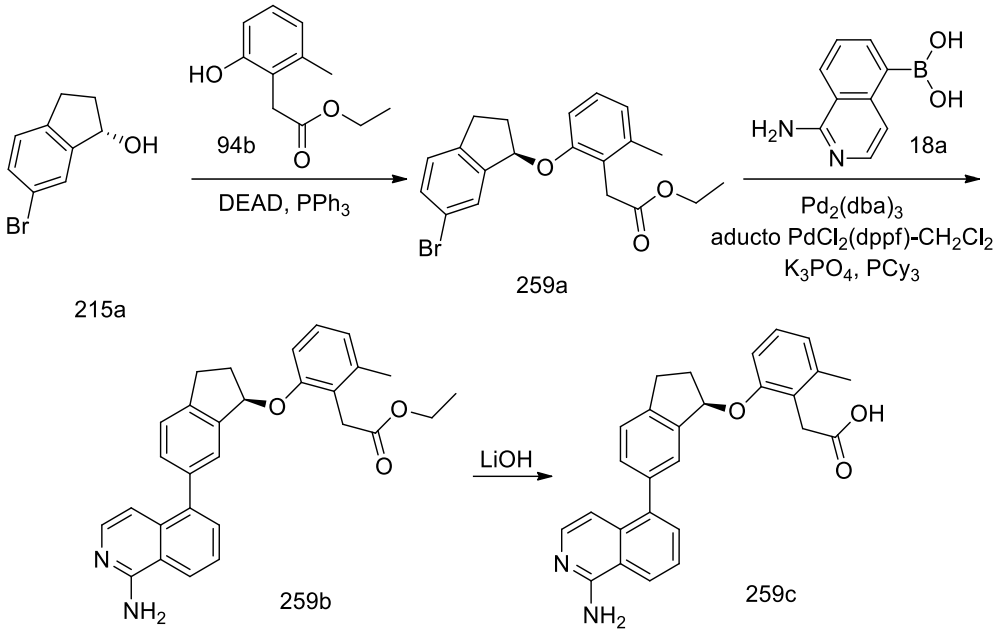


256d 258a

Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**258a**)

El compuesto **258a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256d**) (50 mg, 0,106 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (26,6 mg, 0,634 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**258a**) (15 mg, 31,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 – 7,15 (m, 3H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 5,96 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,46 – 3,42 (m, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 3,07 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,69 (m, 1H), 2,17 – 2,02 (m, 1H); MS (ES+): 445,10 & 447,10 (M+1); (ES-): 443,05 &445,10 (M-1).

Esquema 259



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**259c**)

Etapa 1: Preparación de (R)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**259a**)

El compuesto **259a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 8 a partir de (S)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**215a**) (500 mg, 2,347 mmol; CAS N.° 1096537-29-9) en DCM (10 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato de etilo (**94b**) (593 mg, 3,05 mmol), PPh_3 (1231 mg, 4,69 mmol) y una solución de DEAD (817 mg, 4,69 mmol) en DCM para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método L, (R)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**259a**) (250 mg, 27,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 411,00 & 413,05 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (R)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**259b**)

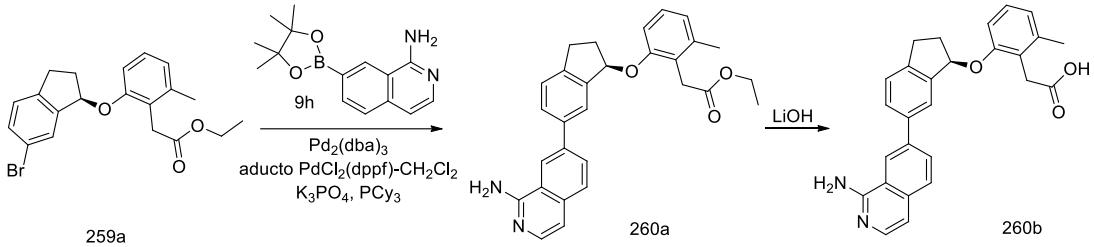
El compuesto **259b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**259a**) (250 mg, 0,642 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (181 mg, 0,963 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,284 mL, 2,57 mmol), PCy_3 (36,0 mg, 0,128 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (52,4 mg, 0,064 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (58,8 mg, 0,064 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de

etilo (**259b**) (200 mg, 68,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 - 8,17 (m, 1H), 7,72 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 4H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 5,87 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,83 - 3,61 (m, 2H), 3,52 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 1H), 3,05 - 2,90 (m, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 0,82 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 453,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**259c**)

El compuesto **259c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-(6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iloxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**259b**) (200 mg, 0,442 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (111 mg, 2,65 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**259c**) (50 mg, 26,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,20 – 3,07 (m, 1H), 3,05 – 2,90 (m, 1H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,14 – 1,96 (m, 1H); MS (ES+): 425,20 (M+1); (ES-): 423,10 (M-1).

Esquema 260



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**260b**)

Etapa 1: Preparación de (R)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**260a**)

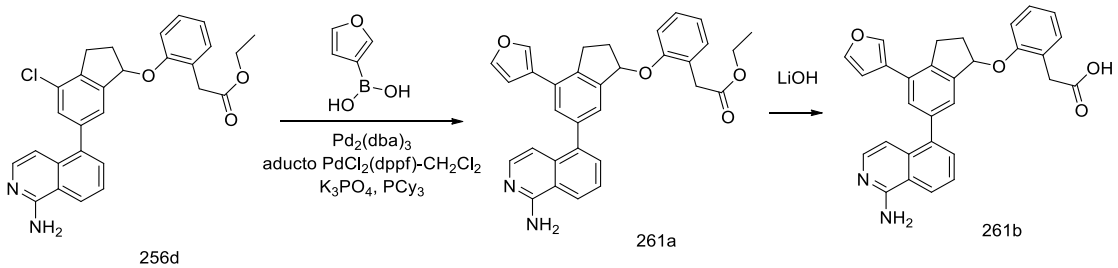
El compuesto **260a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**259a**) (250 mg, 0,642 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1)

mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (260 mg, 0,963 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M,1,284 mL, 2,57 mmol), PCy_3 (36,0 mg, 0,128 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (52,4 mg, 0,064 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (58,8 mg, 0,064 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Y, (R)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**260a**) (200 mg, 68,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 3H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 6,97 (m, 4H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 5,93 - 5,78 (m, 1H), 3,82 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 1H), 2,74 - 2,61 (m, 1H), 2,24 - 2,17 (m, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 453,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**260b**)

El compuesto **260b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de (R)- 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**260a**) (200 mg, 0,442 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (111 mg, 2,65 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**260b**) (55 mg, 29,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,05 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,88 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 6,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,88 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,18 – 3,03 (m, 1H), 3,03 – 2,86 (m, 1H), 2,73 – 2,58 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 1H); MS (ES+): 425,20 (M+1); (ES-): 423,10 (M-1).

Esquema 261



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-(furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**261b**)

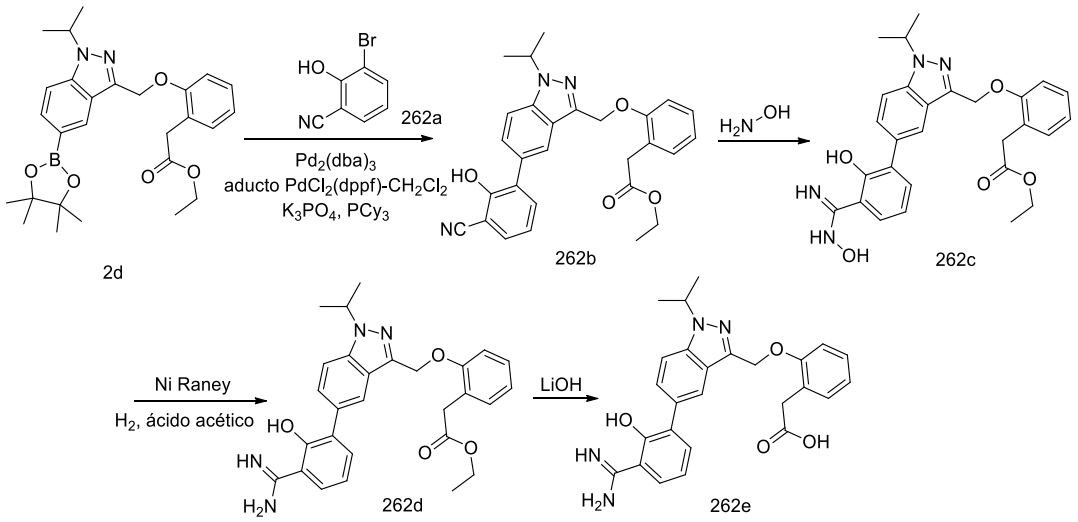
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-(furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**261a**)

El compuesto **261a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**256d**) (60 mg, 0,127 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de ácido furan-3-ilborónico (42,6 mg, 0,381 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,254 mL, 0,507 mmol), PCy_3 (7,12 mg, 0,025 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (10,6 mg, 0,013 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (11,62 mg, 0,013 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AP, 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-(furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**261a**) (50 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 505,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-(furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**261b**)

El compuesto **261b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-(furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato de etilo (**261a**) (50 mg, 0,099 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (24,95 mg, 0,595 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-4-(furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**261b**) (8 mg, 16,94 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,99 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 1H), 7,91 – 7,77 (m, 2H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,38 – 7,15 (m, 4H), 7,05 – 6,96 (m, 2H), 6,96 – 6,86 (m, 1H), 5,94 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,31 – 3,02 (m, 2H), 2,89 – 2,69 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H); (ES+): 477,10 (M+1).

Esquema 262



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**262e**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-ciano-2-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262b**)

El compuesto **262b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (600 mg, 1,254 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromo-2-hidroxibenzonitrilo (**262a**) (323 mg, 1,630 mmol; CAS N.° 13073-28-4), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 2,508 mL, 5,02 mmol), PCy_3 (70,3 mg, 0,251 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (102 mg, 0,125 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (115 mg, 0,125 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-(3-ciano-2-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262b**) (370 mg, 62,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d_6*) δ 10,17 (s, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,27 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,03 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 3,69 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 470,20 (M+1); 492,20 (M+Na); MS (ES-): 468,20 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(2-hidroxi-3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262c**)

El compuesto **262c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(3-ciano-2-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262b**) (370 mg, 0,788 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,521 mL, 7,88 mmol) para obtener, después del

preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(2-hidroxi-3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262c**) (250 mg, 0,497 mmol, 63,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 503,20 (M+1); 525,20 (M+Na).

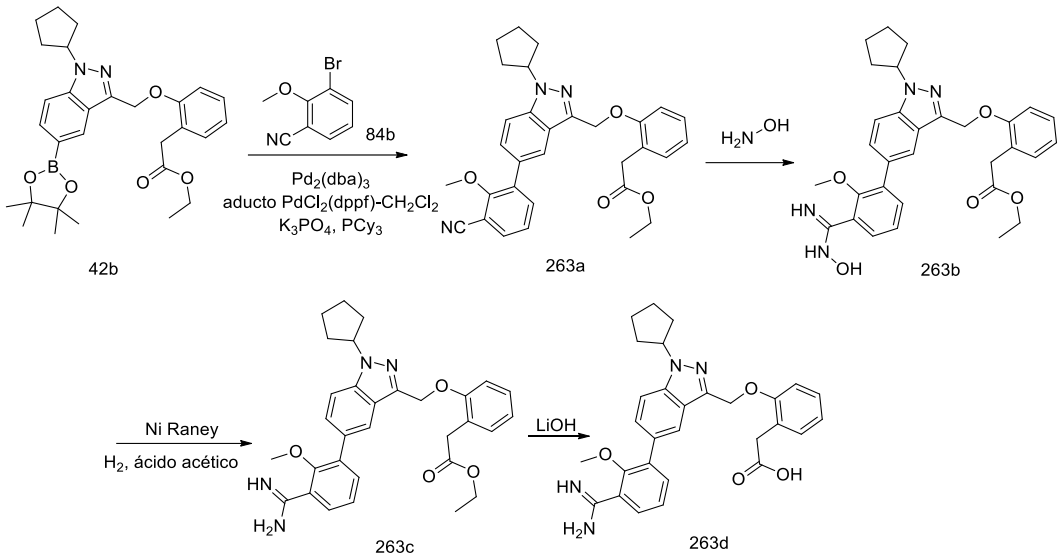
Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262d**)

El compuesto **262d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((5-(2-hidroxi-3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262c**) (250 mg, 0,497 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de AcOH (0,028 mL, 0,497 mmol), níquel Raney (0,497 mmol) e hidrógeno (1 atm) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262d**) (200 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 487,20 (M+1); (ES-): 485,20 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**262e**)

El compuesto **262e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262d**) (200 mg, 0,411 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (103 mg, 2,466 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**262e**) (75 mg, 39,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,61 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,22 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D_2O intercambiable), 7,90 – 7,86 (m, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 7,11 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,16 – 4,89 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 459,20 (M+1); (ES-): 457,10 (M-1).

Esquema 263



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**263d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**263a**)

El compuesto **263a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-ciclopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**42b**) (240 mg, 0,476 mmol) en dioxano/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromo-2-metoxibenzonitrilo (**84b**) (151 mg, 0,714 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,952 mL, 1,903 mmol), PCy_3 (26,7 mg, 0,095 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (38,9 mg, 0,048 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (43,6 mg, 0,048 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**263a**) (200 mg, 82 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 510,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((1-ciclopentil-5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**263b**)

El compuesto **263b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**263a**) (200 mg, 0,392 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,259 mL, 3,92 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((1-ciclopentil-5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**263b**) (130 mg, 61,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 543,25 (M+1).

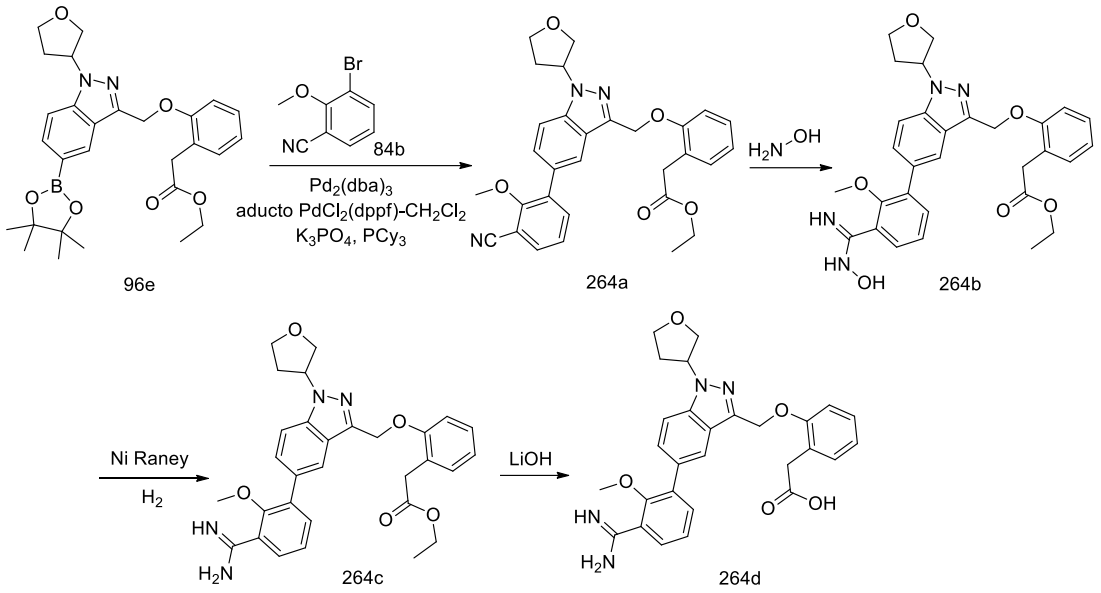
Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**263c**)

El compuesto **263c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((1-ciclopentil-5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**263b**) (130 mg, 0,240 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de AcOH (0,014 mL, 0,240 mmol), níquel Raney (0,240 mmol) e hidrógeno (1 atm) durante 16 h para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**263c**) (100 mg, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 527,25 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**263d**)

El compuesto **263d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**263c**) (100 mg, 0,190 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (47,8 mg, 1,139 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**263d**) (65 mg, 68,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,40 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,35 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,00 – 7,94 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,01 – 6,79 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,29 – 5,10 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,24 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,98 – 1,83 (m, 2H), 1,80 – 1,60 (m, 2H).; MS (ES+): 499,20 (M+1); (ES-): 497,10 (M-1).

Esquema 264



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**264d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**264a**)

El compuesto **264a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-(tetrahidrofuran-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96e**) (800 mg, 1,580 mmol) en dioxano/THF (8 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromo-2-metoxibenzonitrilo (**84b**) (502 mg, 2,370 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 3,16 mL, 6,32 mmol), PCy_3 (89 mg, 0,316 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (129 mg, 0,158 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (145 mg, 0,158 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**264a**) (470 mg, 58,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 512,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**264b**)

El compuesto **264b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(3-ciano-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**264a**) (470 mg, 0,919 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,607 mL, 9,19 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**264b**) (450 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 545,25 (M+1).

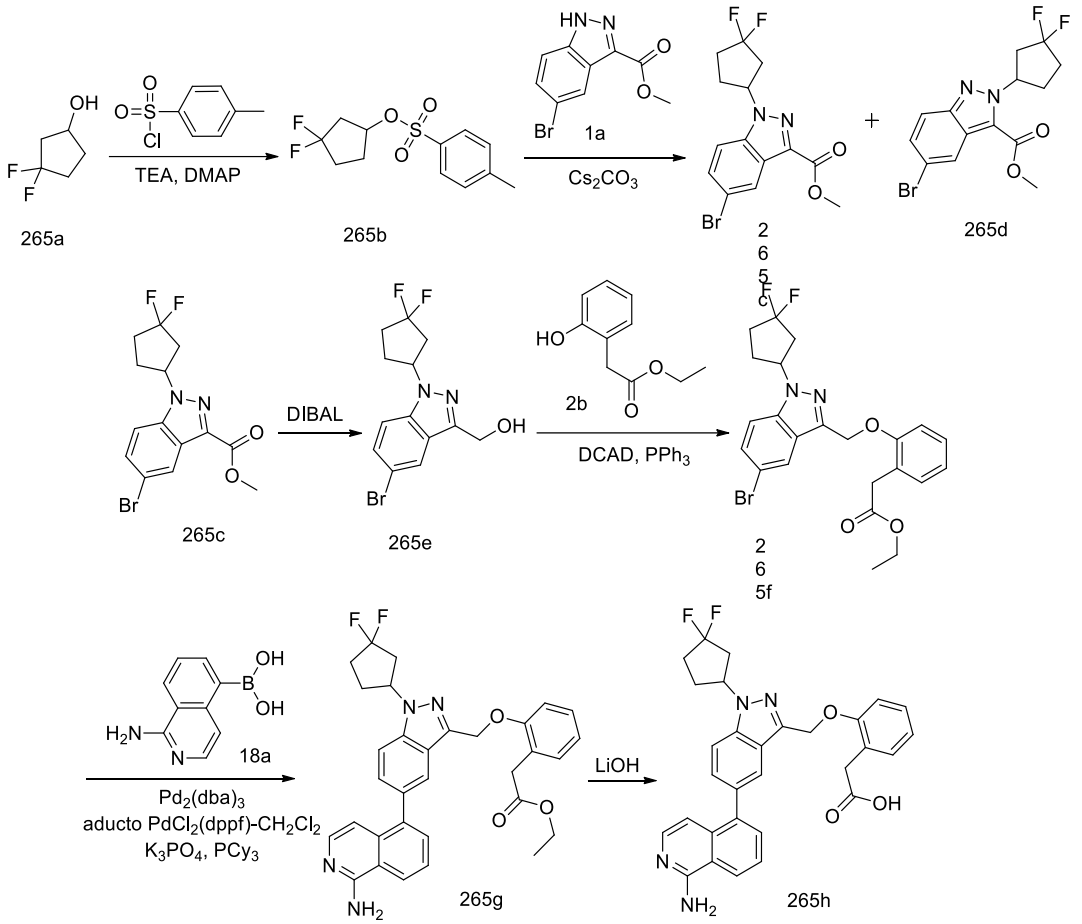
Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**264c**)

El compuesto **264c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**264b**) (450 mg, 0,826 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de AcOH (0,047 mL, 0,826 mmol), níquel Raney (0,826 mmol) e hidrógeno (1 atm) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**264c**) (400 mg, 92 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 529,25 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**264d**)

El compuesto **264d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**264c**) (400 mg, 0,757 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (191 mg, 4,54 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**264d**) (95 mg, 25,08 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,40 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,35 (s, 2H, D_2O intercambiable), 7,99 (d, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,97 – 6,83 (m, 1H), 5,63 – 5,50 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,22 – 4,04 (m, 2H), 4,04 – 3,84 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,49 – 2,29 (m, 2H); MS (ES+): 501,20 (M+1); (ES-): 499,10 (M-1).

Esquema 265



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**265h**)

Etapa 1: Preparación de 4-metilbencensulfonato de 3,3-difluorociclopentilo (**265b**)

El compuesto **265b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 86 a partir de 3,3-difluorociclopentanol (**265a**) (1 g, 8,19 mmol; CAS#: 883731-65-5) en DCM anhidro (50 mL) mediante el uso de DMAP (0,050 g, 0,409 mmol), TEA (1,712 mL, 12,28 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (3,12 g, 16,38 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AL, 4-metilbencensulfonato de 3,3-difluorociclopentilo (**265b**) (1,5 g, 66,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 5,17 - 5,03 (m, 1H), 3,81 - 3,61 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,16 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**265c)** y 5-bromo-2-(3,3-difluorociclopentil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**265d**)

Los compuestos **265c** y **265d** se prepararon de acuerdo con el procedimiento

descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (1,385 g, 5,43 mmol) en DMF (20 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (3,54 g, 10,86 mmol) y 4-metilbencensulfonato de 3,3-difluorociclopentilo (**265b**) (1,5 g, 5,43 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método S, 5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**265c**) (650 mg, 33,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 5,68 - 5,51 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,99 - 2,54 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 2,32 - 2,12 (m, 2H); MS (ES+): 359,00 & 361,00 (M+1); MS (ES+): 381,00 & 383,00 (M+Na) y 5-bromo-2-(3,3-difluorociclopentil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**265d**) (420 mg, 21,54 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,23 - 6,04 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,95 - 2,69 (m, 2H), 2,48 - 2,13 (m, 4H); MS (ES+): 359,10 & 361,10 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metanol (**265e**)

El compuesto **265e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**265c**) (650 mg, 1,810 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 4,52 mL, 4,52 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método F, (5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metanol (**265e**) (580 mg, 97 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 5,46 - 5,32 (m, 2H), 4,80 - 4,70 (m, 2H), 2,83 - 2,56 (m, 2H), 2,44 - 2,14 (m, 4H); MS (ES+): 331,00 & 333,00 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**265f**)

El compuesto **265f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metanol (**265e**) (290 mg, 0,876 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (166 mg, 0,920 mmol), PPh_3 (276 mg, 1,051 mmol) y una solución de DCAD (386 mg, 1,051 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 2-(2-((5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**265f**) (340 mg, 79 % de rendimiento) como un aceite blanco. MS (ES+): 493,10 & 495,10 (M+1).

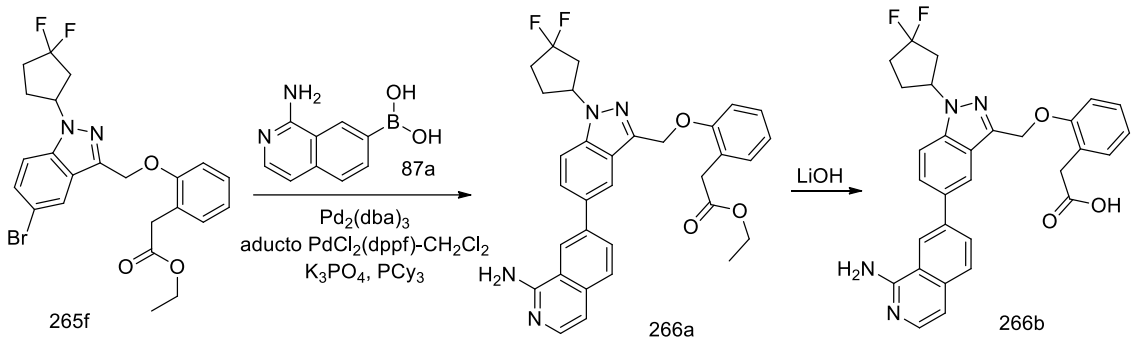
Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**265g**)

El compuesto **265g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**265f**) (170 mg, 0,345 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (97 mg, 0,517 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,689 mL, 1,378 mmol), PCy_3 (19,33 mg, 0,069 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (28,1 mg, 0,034 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (31,6 mg, 0,034 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**265g**) (150 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 557,25 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**265h**)

El compuesto **265h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**265g**) (150 mg, 0,269 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (67,9 mg, 1,617 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**265h**) (45 mg, 31,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,80 (m, 4H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 6,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 1H), 5,63 – 5,49 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,99 – 2,58 (m, 2H), 2,48 – 2,14 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -87,25–-90,0 (m); MS (ES+): 529,20 (M+1); (ES-): 527,10 (M-1).

Esquema 266



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**266b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**266a**)

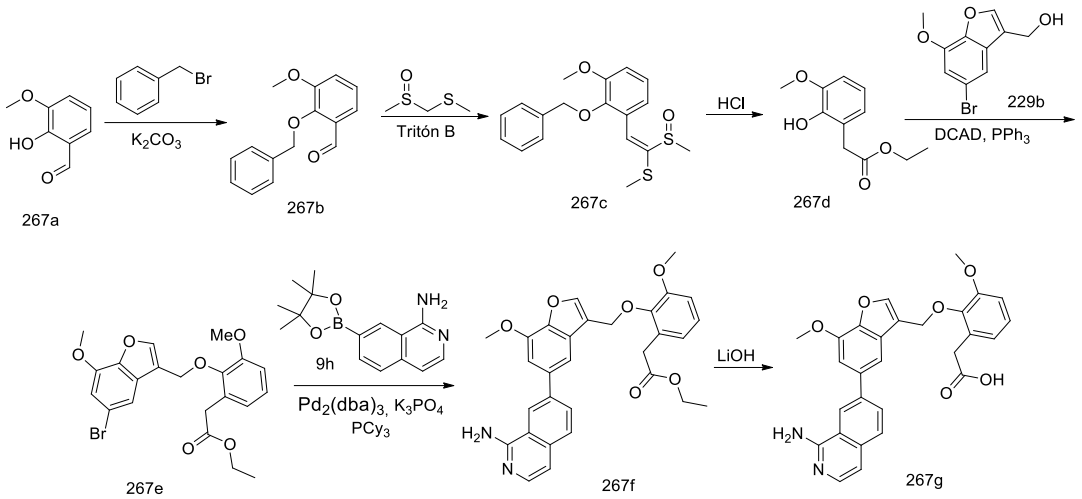
El compuesto **266a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**265f**) (170 mg, 0,345 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (97 mg, 0,517 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,689 mL, 1,378 mmol), PCy_3 (19,33 mg, 0,069 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (28,1 mg, 0,034 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (31,6 mg, 0,034 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**266a**) (150 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 557,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**266b**)

El compuesto **266b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**266a**) (150 mg, 0,269 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (67,9 mg, 1,617 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**266b**) (40 mg, 28,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,46 – 8,37 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 2H), 8,00 – 7,90 (m, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,61 – 5,51 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,98 – 2,59 (m, 2H), 2,48 – 2,07 (m,

4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -87,18 – -90,0 (m); MS (ES+): 529,20 (M+1); (ES-): 527,10 (M-1).

Esquema 267



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**267g**)

Etapa 1: Preparación de 2-(benciloxi)-3-metoxibenzaldehído (**267b**)

El compuesto **267b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 106 a partir de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**267a**) (5,0 g, 32,86 mmol) en DMF (50 mL) mediante el uso de bromuro de bencilo (6,74 g, 39,41 mmol), K_2CO_3 (13,62 g, 98,59 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AY, 2-(benciloxi)-3-metoxibenzaldehído (**267b**) (6,8 g, 85 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,31 (m, 6H), 7,30 – 7,09 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (Z)-(2-(2-(benciloxi)-3-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**267c**)

A una solución agitada de 2-(benciloxi)-3-metoxibenzaldehído (**267b**) (6,8 g, 28,07 mmol) en THF (136 mL) se agregó metil((metilsulfinil)metil)sulfano (5,58 g, 44,91 mmol) a temperatura ambiente y Triton-B en MeOH 25 % (9,38 mL, 14,03 mmol) y se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método BJ para obtener (E)-(3-(2-(benciloxi)-3-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)alil)(metil)sulfano (**267c**) (8 g, 82 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,70 – 7,57 (m, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 7,41 – 7,26 (m, 3H), 7,23 – 7,11 (m, 2H), 4,96

(s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de etilo (**267d**)

A una solución agitada de (E)-(3-(2-(benciloxi)-3-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)alil)(metil)sulfano (**267c**) (8,0 g, 22,96 mmol) en etanol (40 mL) se agregó a temperatura ambiente HCl en EtOH (40 mL) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método AY para obtener 2-(2-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de etilo (**267d**) (2,6 g, 54 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 6,85 (dt, *J* = 7,8, 3,9 Hz, 1H), 6,71 (q, *J* = 3,3, 2,6 Hz, 2H), 4,05 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**267e**)

El compuesto **267e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metanol (**229b**) (350mg, 1,361 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (411 mg, 1,566 mmol), 2-(2-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de etilo (**267d**) (315 mg, 1,498 mmol) en DCM (10 mL) y una solución de DCAD (575 mg, 1,566 mmol) en DCM (5 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BD, 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**267e**) (370mg, 60,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 449,1 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**267f**)

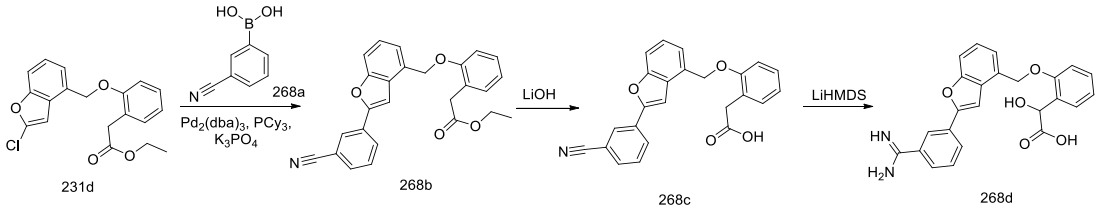
El compuesto **267f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((5-bromo-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**267e**) (150mg, 0,334 mmol) en dioxano (12mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (135 mg, 0,501 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,334 mL, 1,335 mmol), PCy_3 (28,1 mg, 0,100 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (45,9 mg, 0,050 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**267f**) (103 mg, 0,201 mmol, 60,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 513,2 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**267g**)

El compuesto **267g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**267f**) (94mg, 0,183 mmol) en THF (1,2 mL) y ACN (0,6 mL) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O 1N (0,55 mL, 0,55 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**267g**) (43mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 6,82 (dd, *J* = 5,6, 3,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,51 (s, 2H); MS (ES+): 485,2 (M+1); (ES-): 483,1 (M-1).

Esquema 268



Preparación de ácido 2-(2-((2-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-hidroxiacético (**268d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((2-(3-cianofenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**268b**)

El compuesto **268b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 112 a partir de 2-(2-((2-clorobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**231d**) (200 mg, 0,580 mmol) en dioxano/2Me-THF (12 mL, 1:2) mediante el uso de ácido 3-cianofenilborónico (**268a**) (170 mg, 1,160 mmol; CAS N.° 150255-96-2), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,580 mL, 2,32 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (106 mg, 0,116 mmol) y PCy_3 (65,1 mg, 0,232 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método C, 2-(2-((2-(3-cianofenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**268b**) (149 mg, 62,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (dt, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 5,7, 3,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((2-(3-cianofenil)benzofuran-4-

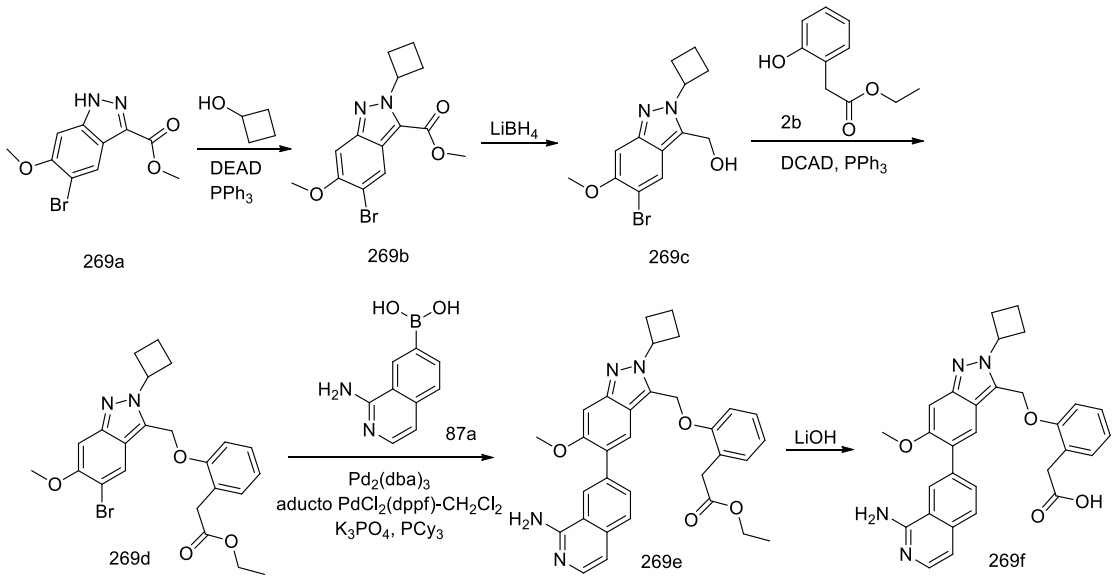
il)metoxi)fenil)acético (**268c**)

El compuesto **268c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((2-(3-cianofenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**268b**) (146 mg, 0,355 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (89 mg, 2,129 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BG, ácido 2-(2-((2-(3-cianofenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**268c**) como un sólido blanco; MS (ES-): 382,1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((2-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-hidroxiacético (**268d**)

A una solución de ácido 2-(2-((2-(3-cianofenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**268c**) (132 mg, 0,344 mmol) en éter dietílico (20 mL) se agregó LiHMDS (1 M en THF) (4,75 mL, 4,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 2 M (4 mL), se concentró al vacío y se purificó mediante el uso de el Método G, para obtener sal de HCl de ácido 2-(2-((2-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-hidroxiacético (**268d**) (28 mg, 19,53 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,52 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,55 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,30 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,44 – 8,32 (m, 1H), 8,32 – 8,17 (m, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 3H), 7,29 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 5,54 – 5,32 (m, 3H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O exchange) δ 8,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,82 – 7,67 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,23 (m, 4H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,45 – 5,33 (m, 3H); MS (ES+): 417,1 (M+1); (ES-): 415,1 (M-1).

Esquema 269



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**269f**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**269b**)

El compuesto **269b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 8 a partir de 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**269a**) (2 g, 7,02 mmol; CAS N.° 1134328-15-6) en THF mediante el uso de PPh_3 (3,68 g, 14,03 mmol), ciclobutanol (1,098 mL, 14,03 mmol) y una solución de DEAD (2,201 mL, 14,03 mmol) en THF para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 5-bromo-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**269b**) (1,64 g, 68,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+) 339,0 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metanol (**269c**)

El compuesto **269c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 119 a partir de 5-bromo-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**269b**) (1,64 g, 4,84 mmol) en THF (100 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (6,04 mL, 12,09 mmol) y MeOH (0,489 mL, 12,09 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AW, (5-bromo-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metanol (**269c**) (1,15 g, 3,70 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+) 311,0 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**269d**)

El compuesto **269d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metanol (**269c**) (240 mg, 0,771 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (243 mg, 0,926 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (167 mg, 0,926 mmol) y una solución de DCAD (0,182 mL, 0,926 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**269d**) (750 mg) como un aceite transparente; MS (ES+): 473,1 (M+1).

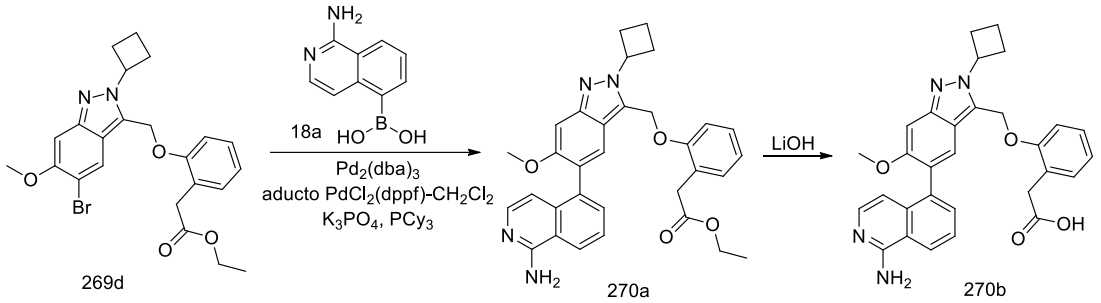
Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**269e**)

El compuesto **269e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**269d**) (200 mg, 0,423 mmol) en dioxano/THF (8 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (103 mg, 0,549 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,423 mL, 1,690 mmol), PCy_3 (23,70 mg, 0,085 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,7 mg, 0,042 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,5 mg, 0,042 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**269e**) (65 mg, 28,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 537,2 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**269f**)

El compuesto **269f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**269e**) (37 mg, 0,069 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (8,68 mg, 0,207 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**269f**) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 – 12,96 (m, 1H, D_2O intercambiable), 9,27 – 8,84 (m, 2H, D_2O intercambiable), 8,68 (s, 1H), 8,15 – 8,03 (m, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 1H), 7,40 – 7,12 (m, 5H), 7,04 – 6,87 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,24 (p, J = 8,3, 7,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,85 – 2,54 (m, 4H), 2,04 – 1,74 (m, 2H); MS (ES+) 509,2 (M+1).

Esquema 270



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**270b**)

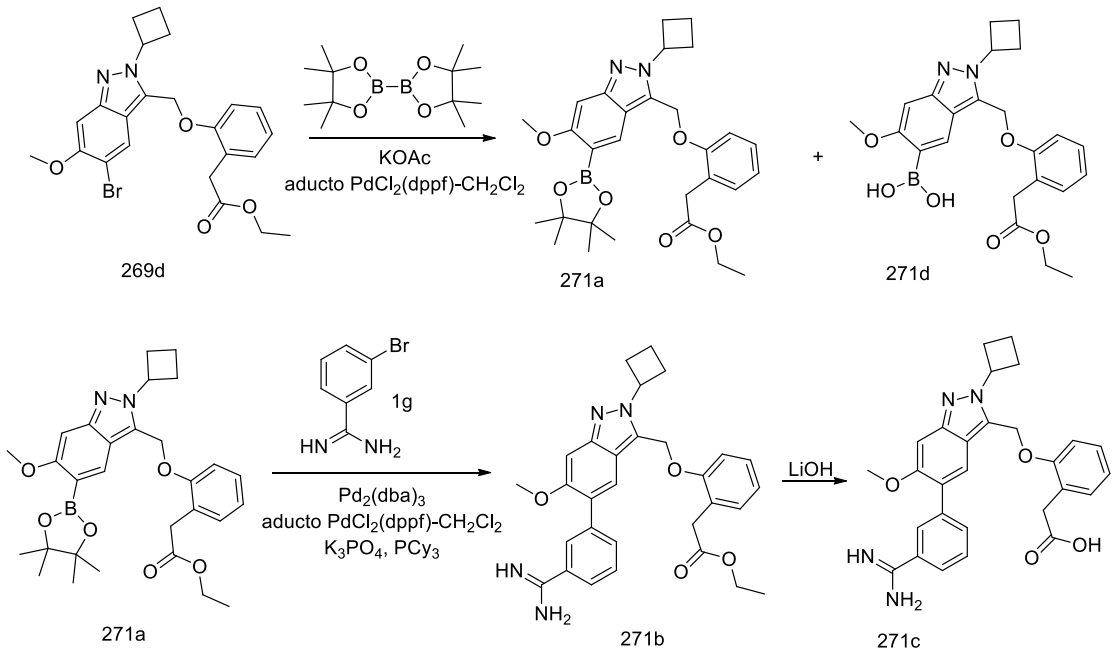
Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**270a**)

El compuesto **270a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**269d**) (145 mg, 0,306 mmol) en dioxano/THF (8 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (74,9 mg, 0,398 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,306 mL, 1,225 mmol), PCy_3 (17,18 mg, 0,061 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,1 mg, 0,031 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (25,02 mg, 0,031 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**270a**) (30 mg, 18,25 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 537,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**270b**)

El compuesto **270b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**270a**) (65 mg, 0,121 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (15,25 mg, 0,363 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**270b**) (4,0 mg, 7,87 µmol, 6,49 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 1H), 7,30 – 7,13 (m, 4H), 7,00 – 6,85 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,35 – 5,16 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,88 – 2,52 (m, 4H), 2,02 – 1,79 (m, 2H); MS (ES+): 509,2 (M+1).

Esquema 271



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**271c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((2-ciclobutil-6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**271a**)

El compuesto **271a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**269d**) (45 mg, 0,095 mmol) en dioxano anhidro (3 mL) mediante el uso de BISPIN (48,3 mg, 0,190 mmol), KOAc (23,32 mg, 0,238 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (4,66 mg, 5,70 µmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método Z, una mezcla de 2-(2-((2-ciclobutil-6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**271a**) (40 mg, 81 % de rendimiento) y ácido 2-ciclobutil-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-6-metoxi-2H-indazol-5-ilborónico (**271d**); MS (ES+) 521,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**271b**)

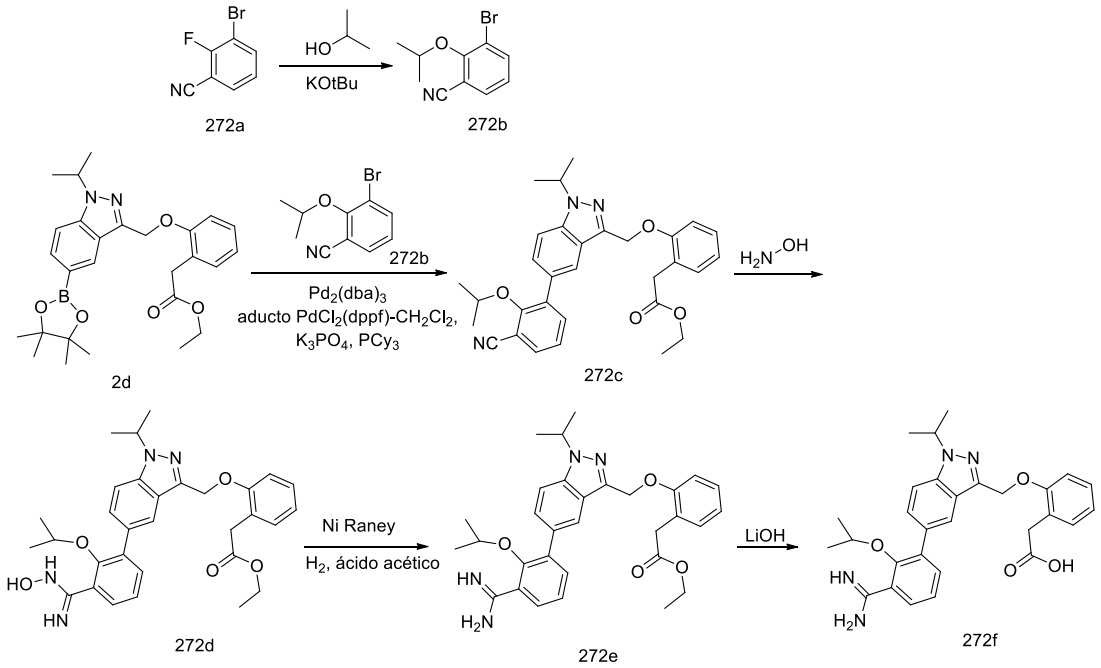
El compuesto **271b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((2-ciclobutil-6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**271a**) (40 mg, 0,077 mmol) en dioxano/THF (8 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromobenzimidamida (**1g**) (15,3 mg, 0,077 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,077 mL, 0,307 mmol), PCy_3 (4,31 mg, 0,015 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7,04 mg, 7,69 µmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (6,28 mg,

7,69 µmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método BK, 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**271b**) (37 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 513,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**271c**)

El compuesto **271c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**271b**) (30 mg, 0,059 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (7,37 mg, 0,176 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoilfenil)-2-ciclobutil-6-metoxi-2H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**271c**) (4,6 mg, 16,22 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,11 – 8,90 (m, 2H, D_2O intercambiable), 7,96 – 7,82 (m, 3H), 7,82 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 7,02 – 6,89 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,33 – 5,16 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,84 – 2,56 (m, 4H), 2,00 – 1,79 (m, 2H); MS (ES+): 485,2 (M+1).

Esquema 272



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**272f**)

Etapa 1: Preparación de 3-bromo-2-isopropoxibenzonitrilo (**272b**)

A una solución de propan-2-ol (3005 mg, 50 mmol) en THF anhidro (20 mL) a 0 °C se agregó una solución de 2-metilpropan-2-olato de potasio (617 mg, 5,50 mmol) en THF anhidro (20 mL) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregó 3-bromo-2-fluorobenzonitrilo (**272a**) (1000 mg, 5,00 mmol; CAS N.° 840481-82-5) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El solvente se eliminó parcialmente, y se agregó éter a esta mezcla. La capa orgnánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método AC para obtener 3-bromo-2-isopropoxibenzonitrilo (**272b**) (800 mg, 66,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,66 (hept, J = 6,1 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H); MS (ES+): 240,00 & 242,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(3-ciano-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**272c**)

El compuesto **272c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (500 mg, 1,045 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromo-2-isopropoxibenzonitrilo (**272b**) (326 mg, 1,359 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 2,090 mL, 4,18 mmol), PCy_3 (58,6 mg, 0,209 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (85 mg, 0,105 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (96 mg, 0,105 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-(3-ciano-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**272c**) (340 mg, 63,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,05 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,88 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 3,68 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,99 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,81 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 512,20 (M+1); 534,20 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**272d**)

El compuesto **272d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(3-ciano-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**272c**) (340 mg, 0,665 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,439 mL, 6,65 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(3-(N-

hidroxicarbamimidoil)-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**272d**) (200 mg, 55,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 545,30 (M+1).

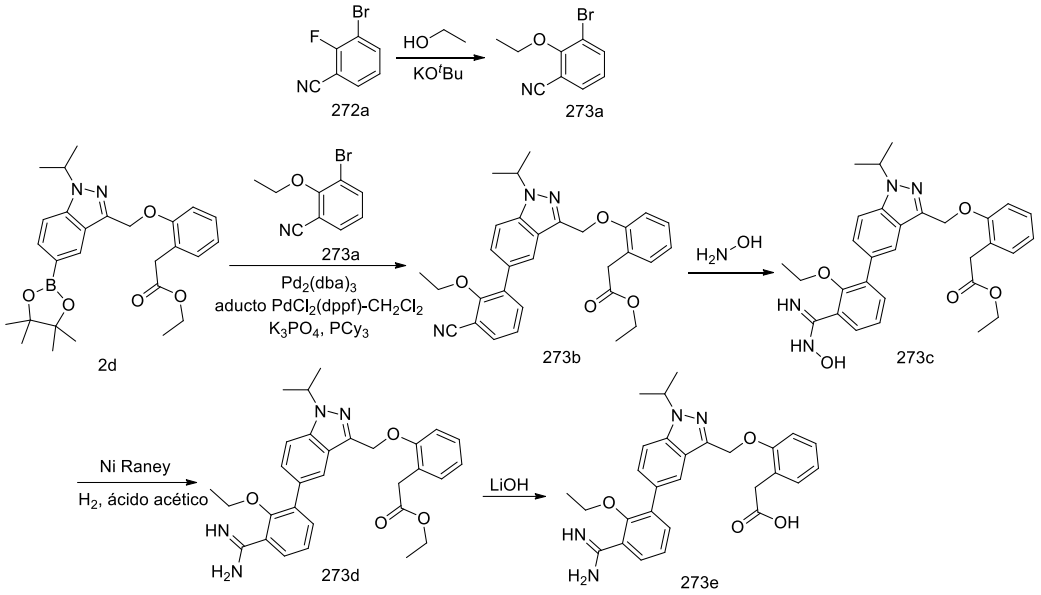
Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**272e**)

El compuesto **272e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((5-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**272d**) (200 mg, 0,367 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de AcOH (0,021 mL, 0,367 mmol), níquel Raney (0,367 mmol) e hidrógeno (1 atm) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**272e**) (150 mg, 77 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 529,30 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**272f**)

El compuesto **272f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**272e**) (150 mg, 0,284 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (71,4 mg, 1,702 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-isopropoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**272f**) (105 mg, 73,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,28 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,18 (s, 2H, D_2O intercambiable), 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,14 - 4,94 (m, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,89 (d, J = 6,1 Hz, 6H); MS (ES+): 501,20 (M+1); MS (ES-): 499,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{29}H_{32}N_4O_4.HCl,1,5H_2O$: C, 61,75; H, 6,43; Cl, 6,28; N, 9,93; Encontrado: C, 61,61; H, 6,47; Cl, 6,30; N, 9,96.

Esquema 273



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-etoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**273e**)

Etapa 1: Preparación de 3-bromo-2-etoxibenzonitrilo (**273a**)

El compuesto **273a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 272 a partir de etanol (2303 mg, 50,0 mmol) en THF anhidro (20 mL) mediante el uso de una solución de 2-metilpropan-2-olato de potasio (617 mg, 5,50 mmol) en THF anhidro (20 mL) y 3-bromo-2-fluorobenzonitrilo (**272a**) (1000 mg, 5,00 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 3-bromo-2-etoxibenzonitrilo (**273a**) (1 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(3-ciano-2-etoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**273b**)

El compuesto **273b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (500 mg, 1,045 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de 3-bromo-2-etoxibenzonitrilo (**273a**) (307 mg, 1,359 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 2,090 mL, 4,18 mmol), PCy_3 (58,6 mg, 0,209 mmol), aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (85 mg, 0,105 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (96 mg, 0,105 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 2-(2-((5-(3-ciano-2-etoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**273b**) (430 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 3H),

7,62 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,05 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,80 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 498,20 (M+1); 520,20 (M+Na);

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-(2-etoxi-3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**273c**)

El compuesto **273c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((5-(3-ciano-2-etoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**273b**) (430 mg, 0,864 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de hidroxilamina (0,571 mL, 8,64 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método E, 2-(2-((5-(2-etoxi-3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**273c**) (250 mg, 54,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 531,25 (M+1);

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-etoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**273d**)

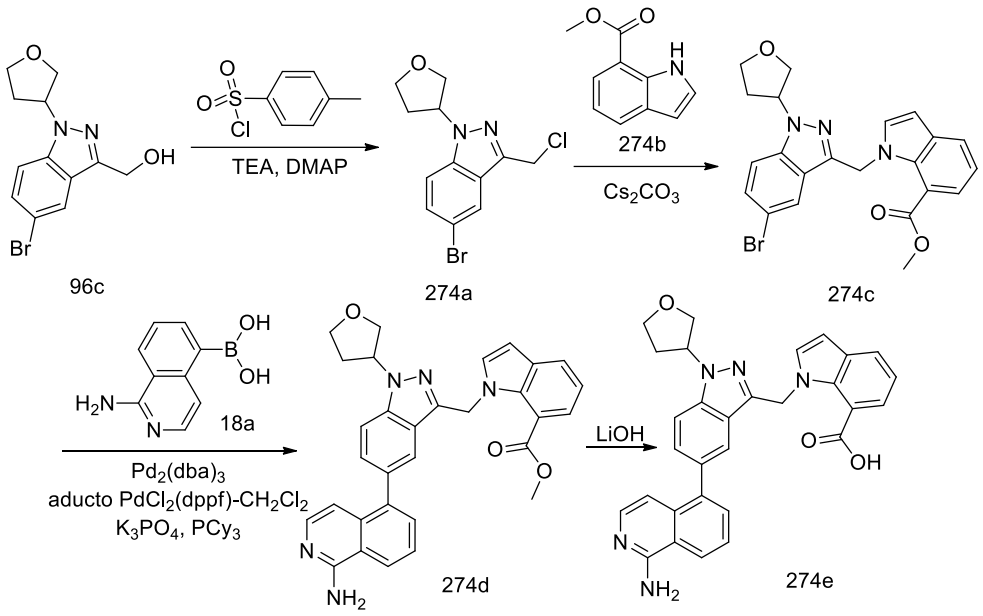
El compuesto **273d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 24 a partir de 2-(2-((5-(2-etoxi-3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**273c**) (250 mg, 0,471 mmol) en EtOH (10 mL) mediante el uso de AcOH (0,027 mL, 0,471 mmol), níquel Raney (0,471 mmol) e hidrógeno (1 atm) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AI, 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-etoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**273d**) (200 mg, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 515,25 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-etoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**273e**)

El compuesto **273e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-etoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**273d**) (200 mg, 0,389 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (98 mg, 2,332 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-carbamimidoil-2-etoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**273e**) (85 mg, 45,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,34 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,20 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,00 – 7,93 (m, 1H), 7,83 (d, J =

8,8 Hz, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,16 – 4,89 (m, 1H), 3,59 – 3,46 (m, 4H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,0 Hz, 3H).; MS (ES+): 487,20 (M+1); MS (ES-): 485,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{30}N_4O_4$.HCl,1,5H_2O: C, 61,14; H, 6,23; Cl, 6,44; N, 10,19 Encontrado: C, 61,18; H, 6,29; Cl, 6,36; N, 10,17.

Esquema 274



Preparación de ácido 1-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxílico (**274e**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-3-(clorometil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol (**274a**)

El compuesto **274a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del esquema 86 a partir de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**96c**) (500 mg, 1,683 mmol) en DCM anhidro (20 mL) mediante el uso de DMAP (10,28 mg, 0,084 mmol), TEA (0,352 mL, 2,52 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (642 mg, 3,37 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AL, 5-bromo-3-(clorometil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol (**274a**) (220 mg, 41,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 5,57 - 5,42 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 3,96 - 3,77 (m, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,34 - 2,18 (m, 1H); MS (ES+): 315,00 & 317,00 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 1-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (**274c**)

El compuesto **274c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-3-(clorometil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol (**274a**) (220 mg, 0,697 mmol) en DMF (10 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (681 mg, 2,091 mmol) y 1H-indol-7-carboxilato (**274b**) (366 mg, 2,091 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método P, 1-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (**274c**) (210 mg, 66,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,46 - 5,30 (m, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 2,42 - 2,13 (m, 2H); MS (ES+): 454,10 & 456,10 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (**274d**)

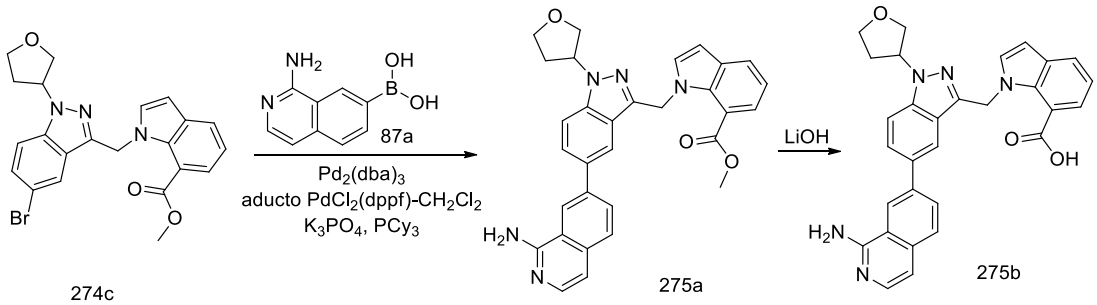
El compuesto **274d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 1-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (**274c**) (100 mg, 0,22 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (62,1 mg, 0,33 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,44 mL, 0,88 mmol), PCy_3 (12,35 mg, 0,044 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (17,98 mg, 0,022 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (20,16 mg, 0,022 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 1-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (**274d**) (70 mg, 61,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 518,20 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 1-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxílico (**274e**)

El compuesto **274e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 1-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (**274d**) (70 mg, 0,135 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (34,1 mg, 0,811 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 1-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxílico (**274e**) (20 mg, 29,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 – 7,67 (m, 5H), 7,60 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H),

6,09 – 5,98 (m, 2H), 5,52 – 5,34 (m, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 2H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 2,40 – 2,33 (m, 2H); MS (ES+): 504,20 (M+1); (ES-): 502,10 (M-1).

Esquema 275



Preparación de ácido 1-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxílico (**275b**)

Etapa 1: Preparación de 1-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (**275a**)

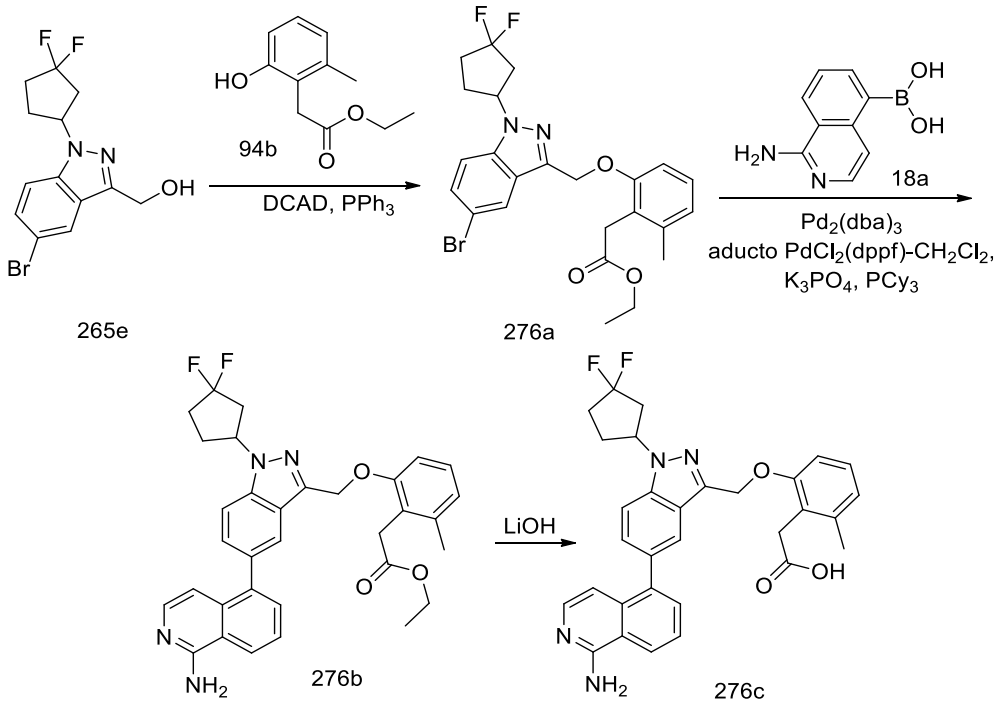
El compuesto **275a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 1-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (**274c**) (100 mg, 0,22 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (62,1 mg, 0,330 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,440 mL, 0,880 mmol), PCy_3 (12,35 mg, 0,044 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (17,98 mg, 0,022 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (20,16 mg, 0,022 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 1-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (**275a**) (70 mg, 61,4 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 518,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 1-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxílico (**275b**)

El compuesto **275b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 1-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (**275a**) (70 mg, 0,135 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (34,1 mg, 0,811 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 1-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxílico (**275b**) (28 mg, 41,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,93 (s, 1H), 8,18 – 8,08 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,77 – 7,71 (m,

1H), 7,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,15 – 6,07 (m, 2H), 5,50 – 5,31 (m, 1H), 4,13 – 3,98 (m, 2H), 3,91 – 3,77 (m, 2H), 2,39 – 2,26 (m, 2H); MS (ES+): 504,20 (M+1); (ES-): 502,10 (M-1).

Esquema 276



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**276c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**276a**)

El compuesto **276a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metanol (**265e**) (290 mg, 0,876 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato de etilo (**94b**) (179 mg, 0,920 mmol), PPh_3 (276 mg, 1,051 mmol) y una solución de DCAD (386 mg, 1,051 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método N, 2-(2-((5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**276a**) (250 mg, 56,3 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,54 - 5,40 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,92 - 2,55 (m, 2H), 2,49 - 2,20 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 507,10 & 509,10 (M+1).

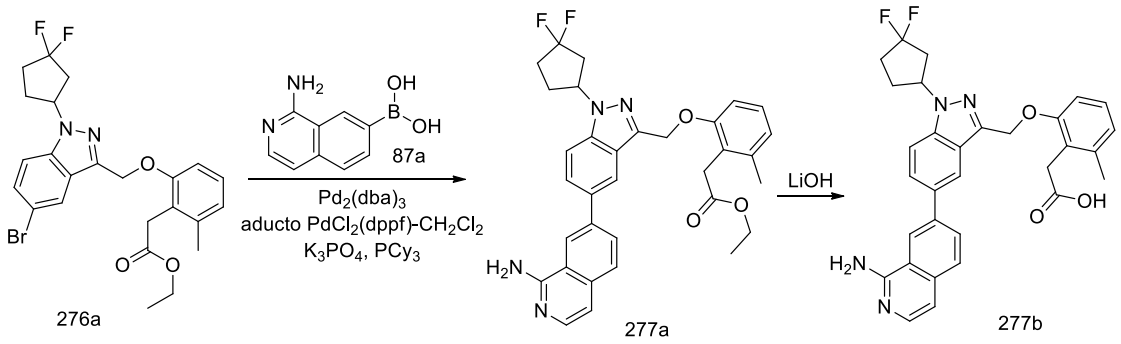
Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**276b**)

El compuesto **276b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**276a**) (125 mg, 0,246 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (69,5 mg, 0,37 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,493 mL, 0,985 mmol), PCy_3 (13,82 mg, 0,049 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (20,12 mg, 0,025 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (22,56 mg, 0,025 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**276b**) (80 mg, 56,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 571,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**276c**)

El compuesto **276c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**276b**) (80 mg, 0,14 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (35,3 mg, 0,841 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**276c**) (25 mg, 32,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,79 (m, 4H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86 – 6,71 (m, 1H), 5,64 – 5,48 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,94 – 2,59 (m, 2H), 2,48 – 2,19 (m, 4H), 2,17 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -87,28 – -89,83 (m); MS (ES+): 543,20 (M+1); (ES-): 541,20 (M-1).

Esquema 277



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**277b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**277a**)

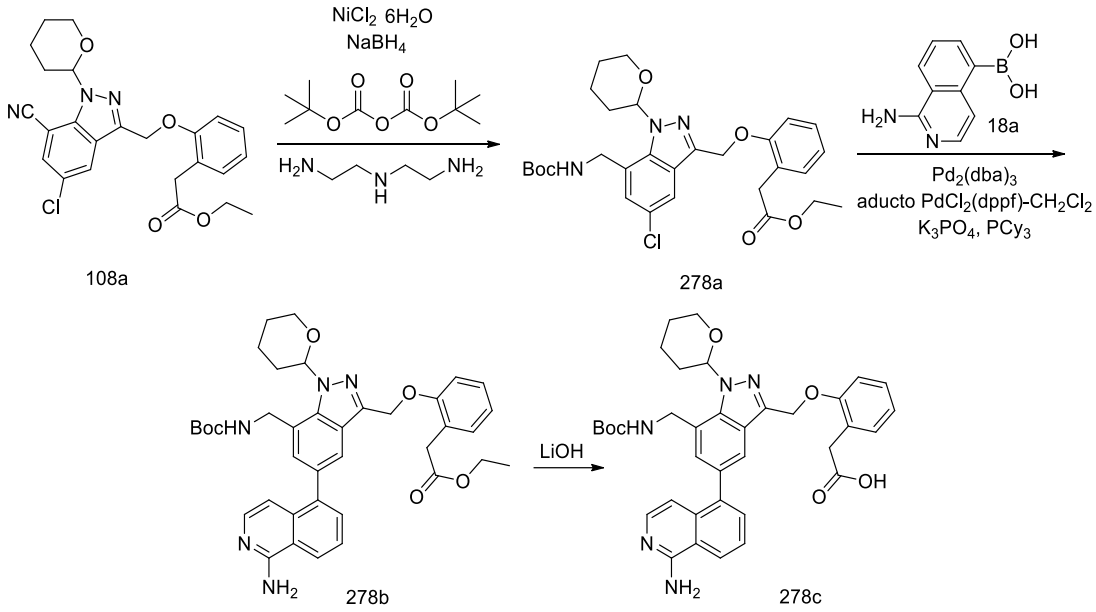
El compuesto **277a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**276a**) (125 mg, 0,246 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (69,5 mg, 0,37 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,493 mL, 0,985 mmol), PCy_3 (13,82 mg, 0,049 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (20,12 mg, 0,025 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (22,56 mg, 0,025 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**277a**) (80 mg, 56,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 571,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**277b**)

El compuesto **277b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**277a**) (80 mg, 0,14 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (35,3 mg, 0,841 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**277b**) (20 mg, 26,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 2H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 6,87 – 6,74 (m, 1H), 5,61 – 5,50 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,58

(s, 2H), 2,94 – 2,65 (m, 2H), 2,48 – 2,21 (m, 4H), 2,19 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -85,63 – -91,83 (m); MS (ES+): 543,20 (M+1); (ES-): 541,20 (M-1).

Esquema 278



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**278c**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((7-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)-5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278a**)

A una solución agitada de 2-(2-((5-cloro-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108a**) (440 mg, 0,969 mmol) y $(Boc)_2O$ (423 mg, 1,939 mmol) en etanol anhidro (10 mL) a 0 °C se agregó $NiCl_2.6H_2O$ (57,6 mg, 0,242 mmol) seguido de $NaBH_4$ (110 mg, 2,91 mmol) (en porciones pequeñas durante un período de 10 min; la reacción resultó exotérmica y efervescente) y se agitó durante 24 h. La reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,209 mL, 1,939 mmol), se dejó en agitación durante 1 h y se concentró al vacío. Al residuo se agregó salmuera (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). La capa orgnánica combinada se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método BI para obtener 2-(2-((7-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)-5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278a**) (400 mg, 73,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 580,20 & 582,20 (M+Na).

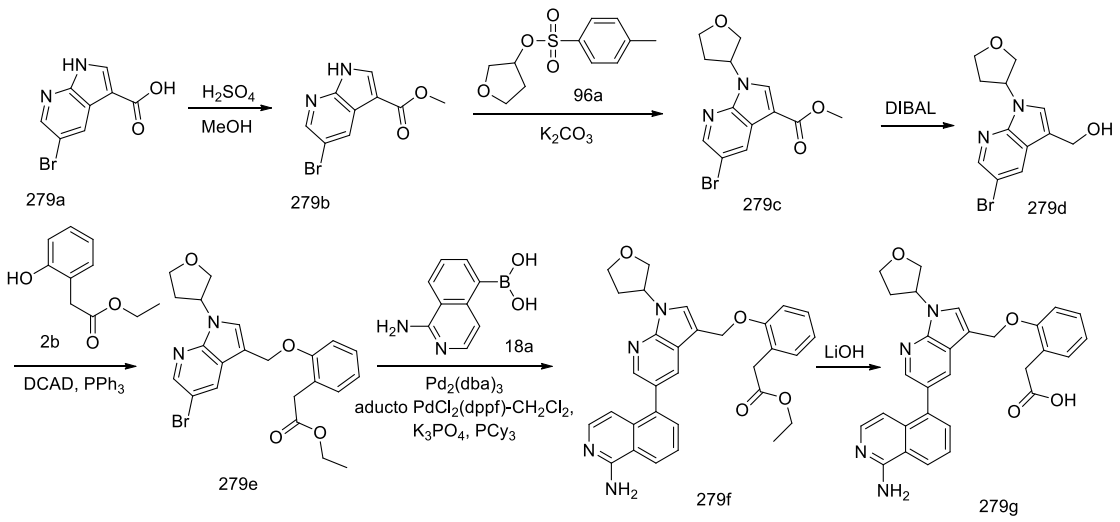
Etapa 2: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278b**)

El compuesto **278b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)-5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278a**) (400 mg, 0,717 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (202 mg, 1,075 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,434 mL, 2,87 mmol), PCy_3 (40,2 mg, 0,143 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (58,5 mg, 0,072 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (65,6 mg, 0,072 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278b**) (200 mg, 41,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 666,30 (M+1);

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**278c**)

El compuesto **278c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278b**) (80 mg, 0,120 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de LiOH.H_2O (30,3 mg, 0,721 mmol) en agua (2 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**278c**) (35 mg, 45,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 – 7,78 (m, 3H), 7,59 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H, D_2O intercambiable), 7,36 (d, 1H), 7,24 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 5,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,82 (dd, J = 15,5, 6,5 Hz, 1H), 4,69 – 4,36 (m, 1H), 4,03 – 3,71 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,19 – 2,01 (m, 2H), 1,85 – 1,50 (m, 3H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+): 638,30 (M+1); (ES-): 636,20 (M-1).

Esquema 279



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**279g**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (**279b**)

A una solución de ácido 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (**279a**) (5 g, 20,74 mmol; CAS N.° 849068-61-7) en MeOH (50 mL) se agregó ácido sulfúrico (1,106 mL, 20,74 mmol) y se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método S para obtener 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (**279b**) (4,6 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,31 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H); MS (ES+): 254,95 & 256,95 (M+1); (ES-): 252,90 & 254,90 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (**279c**)

El compuesto **279c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del esquema 106 a partir de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (**279b**) (2,5 g, 9,80 mmol) en DMF (30 mL) mediante el uso de K_2CO_3 (2,71 g, 19,60 mmol), 4-metilbencensulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo (**96a**) (4,75 g, 19,60 mmol) y se calentó a 60 °C durante la noche para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AO, 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (**279c**) (3 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 325,00 & 327,00 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metanol (**279d**)

El compuesto **279d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 1 del esquema 2 a partir de 5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (**279c**) (2 g, 6,15 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de DIBAL (solución en DCM 1M, 15,38 mL, 15,38 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método D, (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metanol (**279d**) (300 mg, 16,41 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,52 - 5,31 (m, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,61 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,20 - 2,02 (m, 1H); MS (ES+): 297,00 & 299,00 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279e**)

El compuesto **279e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metanol (**279d**) (300 mg, 1,010 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (218 mg, 1,212 mmol), PPh_3 (397 mg, 1,514 mmol) una solución de DCAD (556 mg, 1,514 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método S, 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279e**) (180 mg, 38,8 % de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES+): 459,10 & 461,10 (M+1); (ES+): 481,10 & 483,00 (M+Na).

Etapa 5: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279f**)

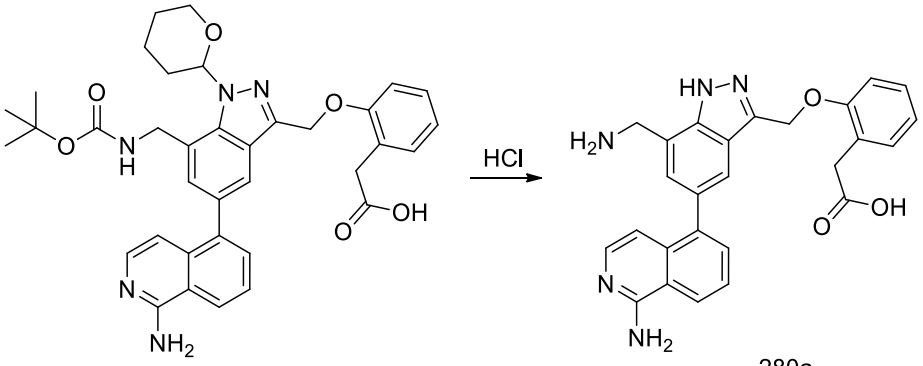
El compuesto **279f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279e**) (180 mg, 0,392 mmol) en dioxano/THF (6 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (111 mg, 0,588 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 0,784 mL, 1,567 mmol), PCy_3 (21,98 mg, 0,078 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (32,0 mg, 0,039 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (35,9 mg, 0,039 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AM, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279f**) (55 mg, 26,9 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 523,25 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**279g**)

El compuesto **279g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la

Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279f**) (50 mg, 0,096 mmol) en MeOH/THF (4 mL, 1:1) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (12,04 mg, 0,287 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método G, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)fenil)acético (**279g**) (6 mg, 12,68 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 3H), 6,93 (s, 2H, D_2O intercambiable), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 6,79 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,65 – 5,48 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,20 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,83 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,30 – 2,06 (m, 1H); MS (ES+): 495,20 (M+1); (ES-): 493,10 (M-1).

Esquema 280



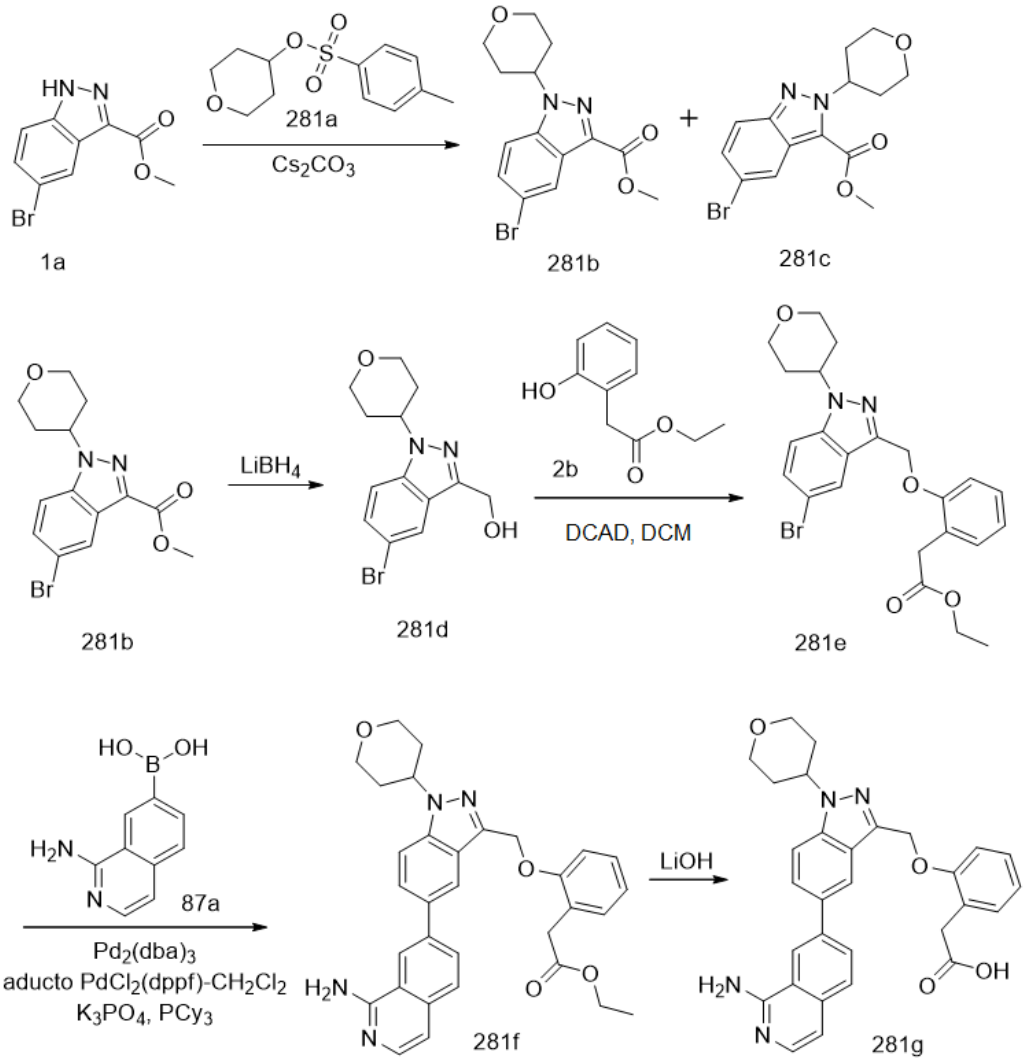
278c 280a

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(aminometil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**280a**)

A una solución de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**278c**) (40 mg, 0,063 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó HCl (HCl 4 M en dioxano) (0,157 mL, 0,627 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante el uso de el Método G para obtener sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(aminometil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**280a**) (20 mg, 70,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,71 (s, 1H, D_2O intercambiable), 13,38 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,24 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,71 – 8,48 (m, 4H, 3H D_2O intercambiable), 8,01 – 7,84 (m, 3H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95 – 6,83 (m,

1H), 5,49 (s, 2H), 4,52-4,40 (m, 2H), 3,47 (s, 2H); MS (ES+): 454,20 (M+1).

Esquema 281



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**281g**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**281b**) y 5-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**281c**)

Los compuestos **281b** y **281c** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (10,17 g, 39,9 mmol) en DMF (60 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (26,0 g, 80 mmol) y 4-metilbencensulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (**281a**) (10,22 g, 39,9 mmol; CAS N.° 97986-34-0) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-

carboxilato de metilo (**281b**) (6,354 g, 47,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 5,07 (td, J = 11,3, 5,4 Hz, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,57 (td, J = 11,8, 2,1 Hz, 2H), 2,09 (qd, J = 12,1, 4,5 Hz, 2H), 2,03 - 1,83 (m, 2H); MS (ES+): 339,00 (M+1) y 5-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**281c**) (2,135 g, 6,29 mmol, 15,79 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 339,10 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**281d**)

El compuesto **281d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 119 a partir de 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**281b**) (6,354 g, 18,73 mmol) en THF (150 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (23,42 mL, 46,8 mmol) y MeOH (1,895 mL, 46,8 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AW, (5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**281d**) (3,216 g, 55,2 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,93 - 4,78 (m, 1H), 4,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,54 (td, J = 12,0, 2,0 Hz, 2H), 2,18 - 1,96 (m, 2H), 1,86 (dd, 2H); MS (ES+): 311,00 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281e**)

El compuesto **281e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**281d**) (3,216 g, 10,34 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,98 g, 11,37 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (2,235 g, 12,40 mmol) y una solución de DCAD (4,17 g, 11,37 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AU, 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281e**) (3,104 g, 63,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 473,1 y 475,1 (M+1); (ES-): 471,1 y 473,0 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281f**)

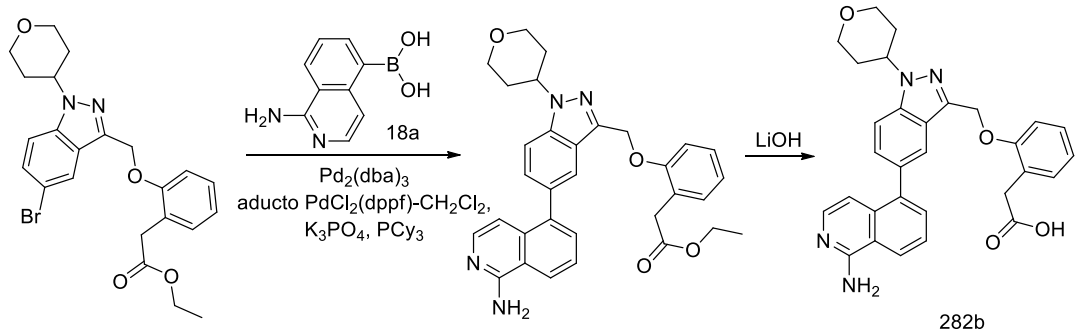
El compuesto **281f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281e**) (700 mg, 1,479 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico

(**87a**) (361 mg, 1,922 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,479 mL, 5,92 mmol), PCy_3 (83 mg, 0,296 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (135 mg, 0,148 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (121 mg, 0,148 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281f**) (331 mg, 41,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**281g**)

El compuesto **281g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281f**) (331 mg, 0,617 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (78 mg, 1,850 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**281g**) (80,1 mg, 25,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,20 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,01 (s, 1H), 8,47 – 8,38 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,08 – 4,92 (m, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 2,03 – 1,85 (m, 2H); MS (ES+): 509,10 (M+1); (ES-): 507,10 (M-1).

Esquema 282



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**282b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**282a**)

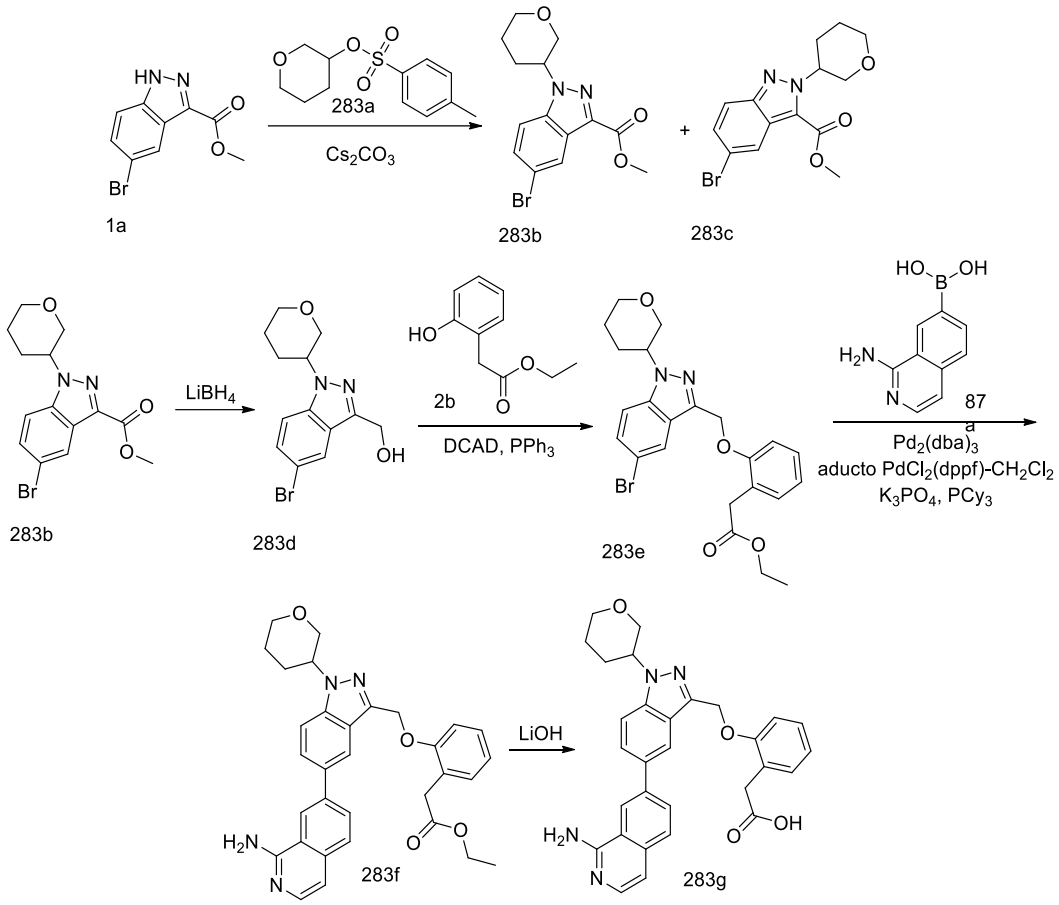
El compuesto **282a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-

indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281e**) (700 mg, 1,479 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (361 mg, 1,922 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,479 mL, 5,92 mmol), PCy_3 (83 mg, 0,296 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (135 mg, 0,148 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (121 mg, 0,148 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**282a**) (168 mg, 21,17 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+): 537,20 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**282b**)

El compuesto **282b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**282a**) (168 mg, 0,313 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (39,4 mg, 0,939 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**282b**) (118,1 mg, 0,232 mmol, 74,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,93 (m, 2H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,08 – 4,92 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,66 – 3,56 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,30 – 2,08 (m, 2H), 2,05 – 1,87 (m, 2H); MS (ES+): 509,20 (M+1); (ES-): 507,20 (M-1).

Esquema 283



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**283g**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**283b**) y 5-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**283c**)

Los compuestos **283b** y **283c** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 86 a partir de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**1a**) (22,39 g, 88 mmol) en DMF (60 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (57,2 g, 176 mmol) y 4-metilbencensulfonato de tetrahidro-2H-piran-3-ilo (22,5 g, 88 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método A, 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**283b**) (3,233 g, 10,86 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 5,02 - 4,86 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 10,7, 4,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 2,17 (q, J = 8,2, 7,4 Hz, 2H), 1,84 (dd, J = 7,8, 4,3 Hz, 2H); MS (ES+): 339,00 y 341,1 (M+1) y 5-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (**283c**) como un sólido blanco; MS (ES+): 339,00 y 341,0

(M+1).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**283d**)

El compuesto **283d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 119 a partir de 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (**283b**) (3,233 g, 9,53 mmol) en THF (75 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (11,91 mL, 23,83 mmol) y MeOH (0,964 mL, 23,83 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AW, (5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**283d**) (2,408 g, 81 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 11,8, 5,4 Hz, 3H), 3,92 (ddd, J = 11,9, 8,2, 4,3 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 19,3, 7,7 Hz, 2H), 1,79 (dp, J = 10,3, 4,3 Hz, 2H); MS (ES+): 311,00 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283e**)

El compuesto **283e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 2 a partir de (5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**283d**) (2,408 g, 7,74 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,233 g, 8,51 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (1,673 g, 9,29 mmol) y una solución de DCAD (3,13 g, 8,51 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AU, 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283e**) (2,002 g, 54,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 473,10 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283f**)

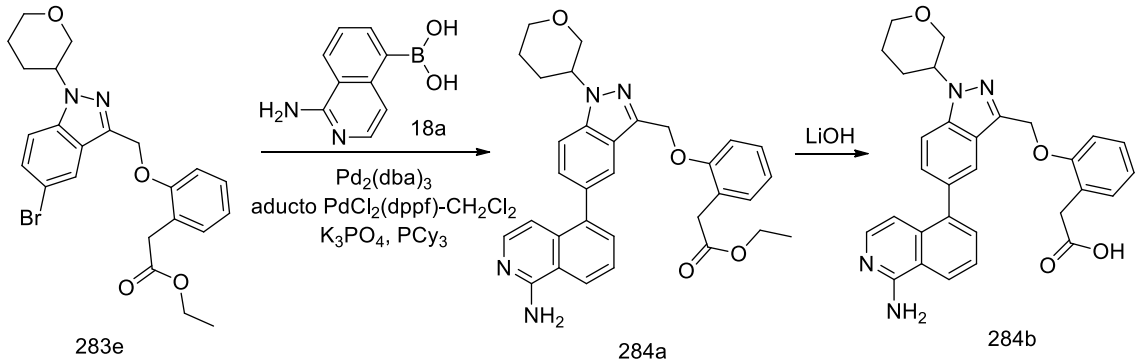
El compuesto **283f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283e**) (700 mg, 1,479 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-ilborónico (**87a**) (361 mg, 1,922 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,479 mL, 5,92 mmol), PCy_3 (83 mg, 0,296 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (135 mg, 0,148 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (121 mg, 0,148 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283f**) (398 mg, 50,2 % de rendimiento) como

un sólido amarillo. MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**283g**)

El compuesto **283g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283f**) (398 mg, 0,742 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (93 mg, 2,225 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**283g**) (83,9 mg, 22,24 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H, D2O intercambiable), 12,09 (s, 1H, D2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,94 – 4,78 (m, 1H), 4,07 – 3,87 (m, 2H), 3,72 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,51 – 3,41 (m, 1H), 2,31 – 2,10 (m, 2H), 1,93 – 1,76 (m, 2H); MS (ES+): 509,20 (M+1); (ES-): 507,10 (M-1).

Esquema 284



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**284b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**284a**)

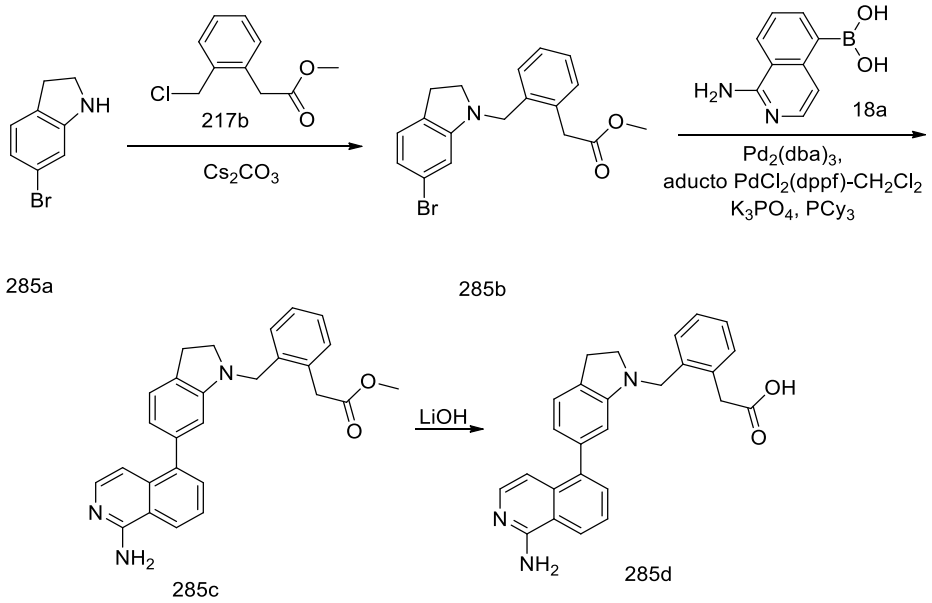
El compuesto **284a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283e**) (700 mg, 1,479 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (361 mg, 1,922 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 1,479 mL, 5,92 mmol), PCy_3 (83 mg, 0,296 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (135 mg, 0,148 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (121

mg, 0,148 mmol) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método AE, 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**284a**) (120 mg, 15,12 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**284b**)

El compuesto **284b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del esquema 1 a partir de 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**284a**) (120 mg, 0,224 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de una solución de $LiOH.H_2O$ (28,2 mg, 0,671 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después del preparación y la purificación mediante el uso de el Método M, sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**284b**) (144,4 mg, 127 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,37 (s, 1H, D2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D2O intercambiable), 9,20 (s, 2H, D2O intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 2H), 7,91 – 7,77 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,93 – 4,76 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,53 – 3,43 (m, 3H), 2,33 – 2,11 (m, 2H), 1,94 – 1,74 (m, 2H); MS (ES+): 509,10 (M+1); (ES-): 507,10 (M-1).

Esquema 285



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)indolin-1-il)metil)fenil)acético (**285d**)

Etapa 1: Preparación de metil 2-(2-((6-bromoindolin-1-il)metil)fenil)acetato (**285b**)

A una solución de 6-bromoindolina (**285a**) (200 mg, 1,01 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C se agregó carbonato de cesio (987 mg, 3,03 mmol) agitado durante 15 min y se agregó metil 2-(2-(clorometil)fenil)acetato (**217b**) (221 mg, 1,111 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta 60 °C, se agitó durante 15 h, se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método J para obtener metil 2-(2-((6-bromoindolin-1-il)metil)fenil)acetato (**285b**) como un sólido blanco; MS (ES+): 360,00 y 362,00 (M+1).

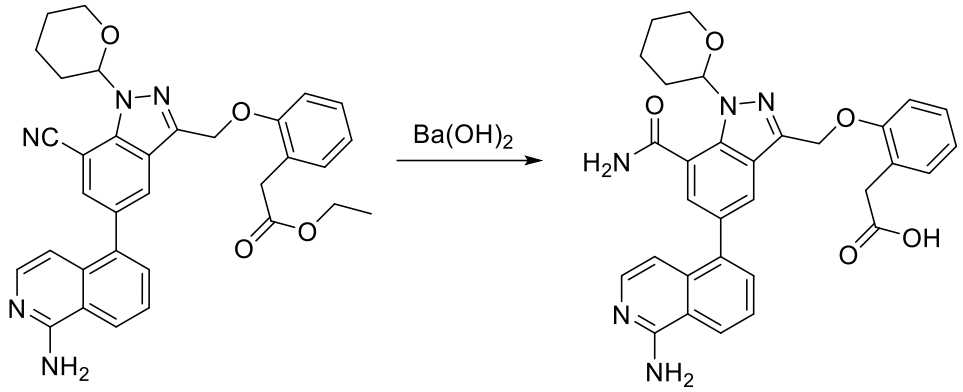
Etapa 2: Preparación de metil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)indolin-1-il)metil)fenil)acetato (**285c**)

Preparado de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de metil 2-(2-((6-bromoindolin-1-il)metil)fenil)acetato (**285b**) (200 mg, 0,555 mmol) en dioxano/THF (6 mL; relación de 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (157 mg, 0,833 mmol), solución acuosa 2 M de fosfato tripotásico (1,11 mL, 2,221 mmol), triciclohexilfosfina (31,1 mg, 0,111 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (45,3 mg, 0,056 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (50,8 mg, 0,056 mmol) y calentamiento a 90 °C durante 2 h. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante el uso del método T metil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)indolin-1-il)metil)fenil)acetato (**285c**) (120 mg, 57,3 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 424,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)indolin-1-il)metil)fenil)acético (**285d**)

Preparado de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)indolin-1-il)metil)fenil)acetato (**285c**) (150 mg, 0,354 mmol) en MeOH/THF (6 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (89 mg, 2,125 mmol) en agua (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)indolin-1-il)metil)fenil)acético (**285d**) (35 mg, 24 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,72 – 13,31 (m, 1H, D_2O intercambiable), 9,26 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 – 7,73 (m, 2H), 7,66 – 7,55 (m, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,14 (m, 4H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,57 – 6,46 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,30 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 8,3 Hz, 2H); MS (ES+): 410,10 (M+1); (ES-): 408,10 (M-1).

Esquema 286

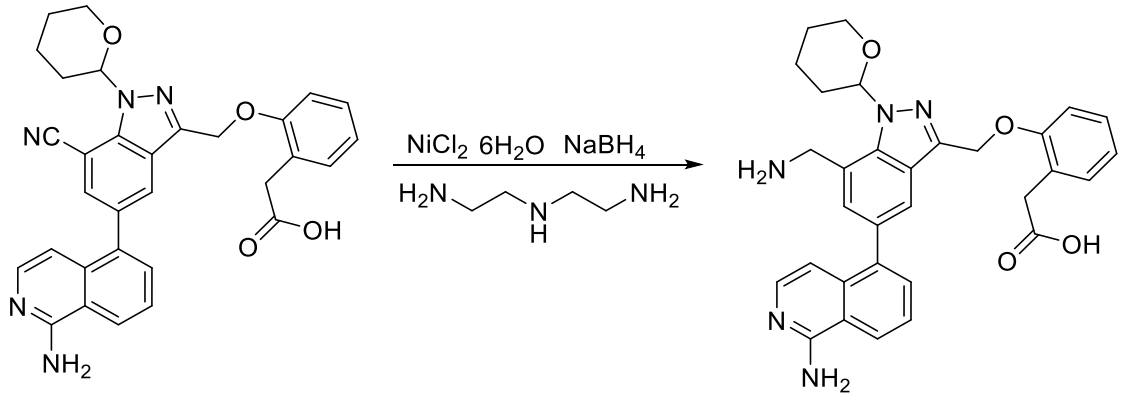


108b 286a

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-carbamoil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**286a**)

A una solución de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**108b**) (130 mg, 0,231 mmol) en 2-propanol (4 mL) y agua (12 mL) se agregó hidróxido de bario (198 mg, 1,157 mmol) y esto se calentó a 100 °C durante 24 h. La reacción se enfrió hasta RT y se acidificó con $KHSO_4$ acuoso saturado, y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método G para obtener ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-carbamoil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**286a**) (30 mg, 24 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 – 12,97 (m, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,12 – 7,95 (m, 2H), 7,87 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,82 (m, 1H), 6,15 – 6,04 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,82 – 3,70 (m, 1H), 3,67 – 3,53 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,46 – 2,31 (m, 1H), 2,31 – 2,13 (m, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,77 – 1,44 (m, 3H); MS (ES+): 552,20 (M+1); (ES-): 550,10 (M-1).

Esquema 287

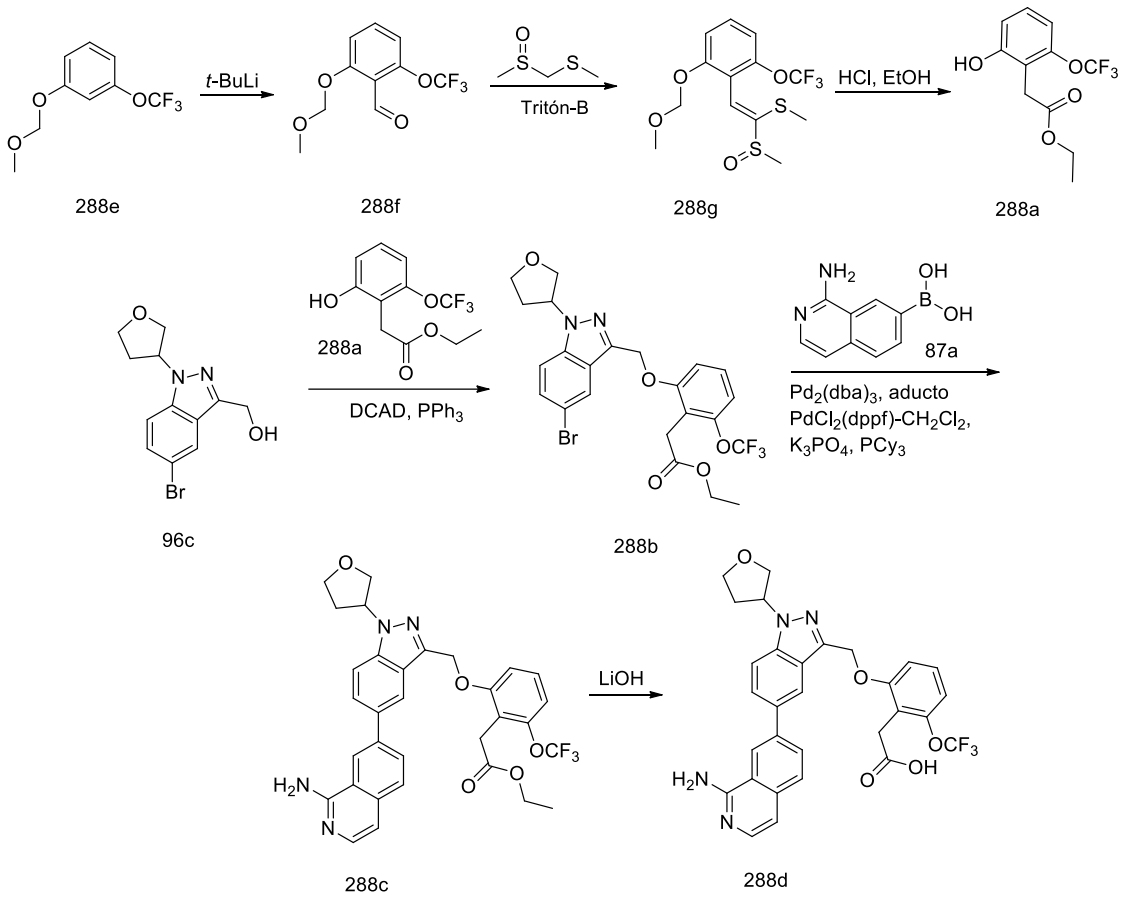


108c 287a

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(aminometil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**287a**)

A una solución de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**108c**) (120 mg, 0,225 mmol) en etanol anhidro (10 mL), enfriada hasta 0 °C, se agregó hexahidrato de cloruro de níquel(II) (13,36 mg, 0,056 mmol), seguido de borohidruro de sodio (25,5 mg, 0,675 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 10 min (precaución: la reacción es exotérmica y efervescente), y se la agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez completada la reacción, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,049 mL, 0,450 mmol), y esto se agitó durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se trató con salmuera, se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método BI para obtener producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante el uso del método G para obtener ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-7-(aminometil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**287a**) (12 mg, 10 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,42 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,28 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,78 – 8,58 (m, 4H, 3H D_2O intercambiable), 8,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,06 – 7,95 (m, 2H), 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 7,25 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 1H), 5,97 – 5,84 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,68 - 4,37 (m, 2H), 3,93 – 3,75 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,69 – 1,52 (m, 2H); MS (ES+): 538,20 (M+1); MS (ES-): 536,20 (M-1).

Esquema 288



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**288d**)

Etapa 1: Preparación de 2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometoxi)benzaldehído (**288f**)

A una solución de 1-(metoximetoxi)-3-(trifluorometoxi)benceno (**288f**) (25,0 g, 112,53 mmol; CAS N.° 851341-38-3) en THF (200 mL) a -78 °C se agregó lentamente *ter*-butil-litio en pentano (1,5 M, 75,0 mL, 112,02 mmol), y se la agitó a -78 °C durante 2 h. A esto se agregó DMF (27 mL) a -78 °C, y esto se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con una solución de NH_4Cl saturado (500 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluye con 20 % de EtOAc en *n*-heptano] para obtener 2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometoxi)benzaldehído (**288f**) (28,02 g, 99,5 % de rendimiento) como un líquido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 7,83 – 7,61 (m, 1H), 7,48 – 7,28 (m, 1H), 7,21 – 7,04 (m, 1H), 5,39 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,45 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (E)-(2-(2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**288g**)

El compuesto **288g** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 2 del esquema 267, a partir de 2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometoxi)benzaldehído (**288f**) (28,0 g, 111,92 mmol) en THF (200 mL) mediante el uso de metil((metilsulfinil)metil)sulfano (22,24 g, 179,07 mmol), 25 % de Tritón B en MeOH (44,93 g, 67,152 mmol) y calentamiento a 66 °C durante la noche para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso de cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluye con 40 % de EtOAc en *n*-heptano] (*E*)-(2-(2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**288g**) (26,2 g, 66 % de rendimiento) como un líquido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 (td, *J* = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (dt, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-hidroxi-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**288a**)

El compuesto **288a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 267, a partir de (*E*)-(2-(2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**288g**) (26,2 g, 73,52 mmol) en etanol (131 mL) mediante el uso de HCl en EtOH (131 mL) y calentamiento a reflujo durante 1 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso de cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluye con 20 % de EtOAc en *n*-heptano] etil 2-(2-hidroxi-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**288a**) (14,8 g, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,82 – 6,73 (m, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES-): 263,1 (M-1).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**288b**)

Preparado de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**96c**) (2,0 g, 6,73 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato **(288a)** (2,134 g, 8,08 mmol), PPh_3 (1,942 g, 7,40 mmol) y una solución de DCAD (2,72 g, 7,40 mmol) en DCM (15 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AU etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil) acetato (**288b**) (1,47 g, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 543,10 (M+1); (ES-): 541,00 (M-1).

Etapa 5: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**288c**)

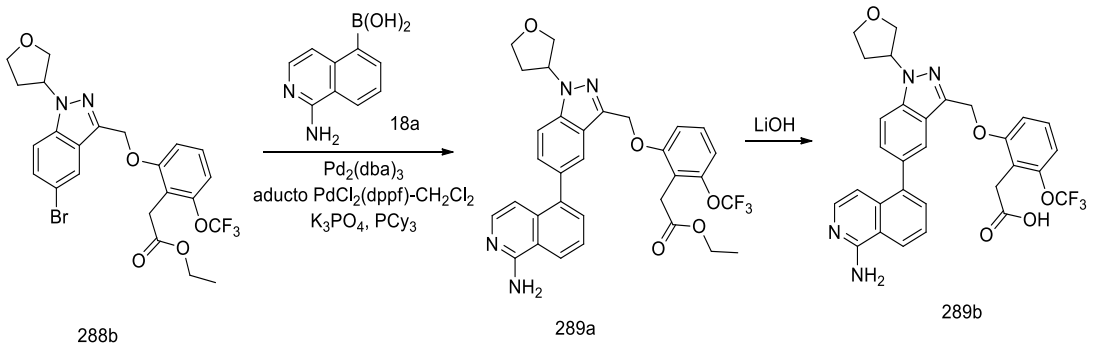
Preparado de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema

18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**288b**) (700 mg, 1,288 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (315 mg, 1,675 mmol), fosfato tripotásico acuoso (2M, 1288 µl, 5,15 mmol), triciclohexilfosfina (72,3 mg, 0,258 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (118 mg, 0,129 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (105 mg, 0,129 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**288c**) (283 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 607,20 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**288d**)

El compuesto **288d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**288c**) (348 mg, 0,574 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (72,2 mg, 1,721 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**288d**) (26,1 mg, 8 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,01 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 2H), 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 7,02 – 6,95 (m, 2H), 5,67 – 5,56 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,21 – 4,08 (m, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,50 – 2,24 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56,04; MS (ES+): 579,20 (M+1); (ES-): 577,10 (M-1).

Esquema 289



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**289b**)

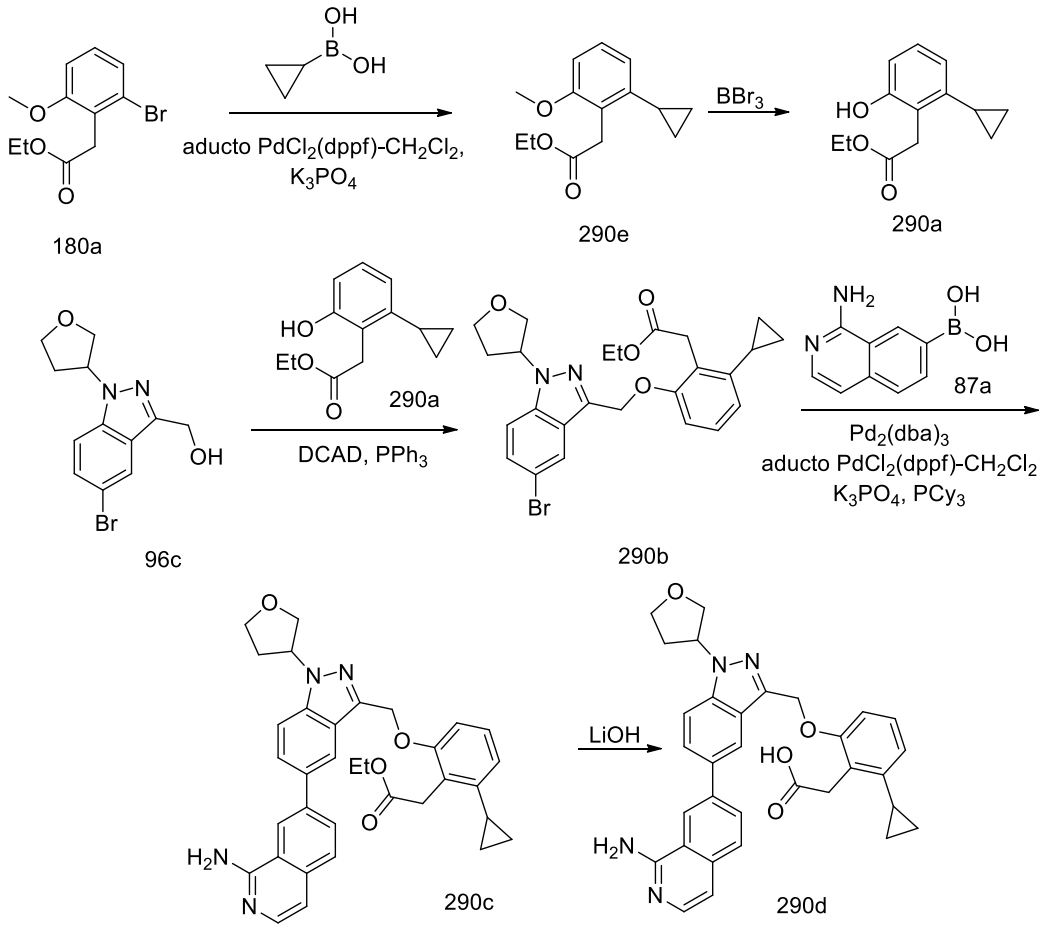
Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**289a**)

El compuesto **289a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**288b**) (700 mg, 1,288 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (315 mg, 1,675 mmol), fosfato tripotásico acuoso (2M, 1288 µl, 5,15 mmol), triciclohexilfosfina (72,3 mg, 0,258 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (118 mg, 0,129 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (105 mg, 0,129 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**289a**) (156 mg, 20 % de rendimiento)como un sólido amarillo; MS (ES+): 607,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**289b**)

El compuesto **289b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**289a**) (245 mg, 0,404 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (50,8 mg, 1,212 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**289b**) (25,0 mg, 11 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,79 (m, 4H), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,65 – 5,52 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 2H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,94 – 3,87 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,43 – 2,30 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56,04; MS (ES+): 579,20 (M+1); (ES-): 577,10 (M-1).

Esquema 290



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**290d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)acetato (**290e**)

El compuesto **290e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 180, a partir de etil 2-(2-bromo-6-metoxifenil)acetato (**180a**) (30 g, 109,84 mmol) en 1,4-dioxano (300 mL) mediante el uso de ácido ciclopropilborónico (14,15 g, 164,7 mmol), K_3PO_4 (58,28 g, 274,6 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (1,79 g, 2,19 mmol) y calentamiento a 90 °C durante 16 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso de cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluye con EtOAc en *n*-heptano] etil 2-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)acetato (**290e**) (12 g, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,21 (td, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 12,7, 7,9 Hz, 2H), 4,20 (qd, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,29 (td, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 3H), 1,00 – 0,89 (m, 2H), 0,73 – 0,61 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-ciclopropil-6-hidroxifenil)acetato (**290a**)

El compuesto **290a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 94, a partir de etil 2-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)acetato (**290e**) (12

g, 51,22 mmol) en DCM (187,2 mL) mediante el uso de BBr_3 en DCM (12,83 g, 51,22 mmol), agitación a -78 °C durante 1 h y a RT durante 2 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso de cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluye con EtOAc en *n*-heptano] etil 2-(2-ciclopropil-6-hidroxifenil)acetato (**290a**) (5,1 g, 45 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,47 (dt, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,89 – 0,77 (m, 2H), 0,57 – 0,47 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**290b**)

El compuesto **290b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**96c**) (3,0 g, 10,10 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de etil 2-(2-ciclopropil-6-hidroxifenil)acetato (**290a**) (2,67 g, 12,12 mmol), PPh_3 (2,91 g, 11,11 mmol), una solución de DCAD (4,08 g, 11,11 mmol) en DCM (20 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AU etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**290b**) (1,652 g, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 499,10 (M+1).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**290c**)

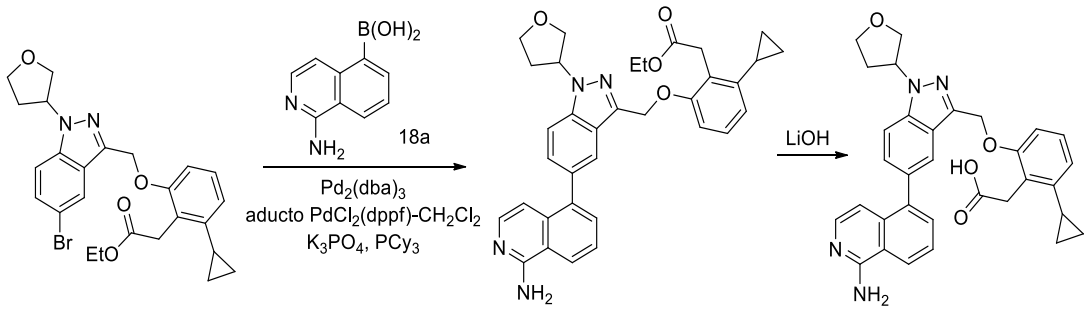
El compuesto **290c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**290b**) (700 mg, 1,402 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (343 mg, 1,822 mmol), fosfato tripotásico acuoso (2M, 1402 µl, 5,61 mmol), triciclohexilfosfina (79 mg, 0,280 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (128 mg, 0,140 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (114 mg, 0,14 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**290c**) (283 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 563,30 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**290d**)

El compuesto **290d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-

(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**290c**) (368 mg, 0,654 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (27,4 mg, 0,654 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**290d**) (64,2 mg, 18 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (t, 2H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,66 – 5,54 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,21 – 4,06 (m, 2H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,49 – 2,25 (m, 2H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 0,90 – 0,81 (m, 2H), 0,63 – 0,51 (m, 2H); MS (ES+): 535,20 (M+1); (ES-): 533,10 (M-1).

Esquema 291



290b 291a 291b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**291b**)

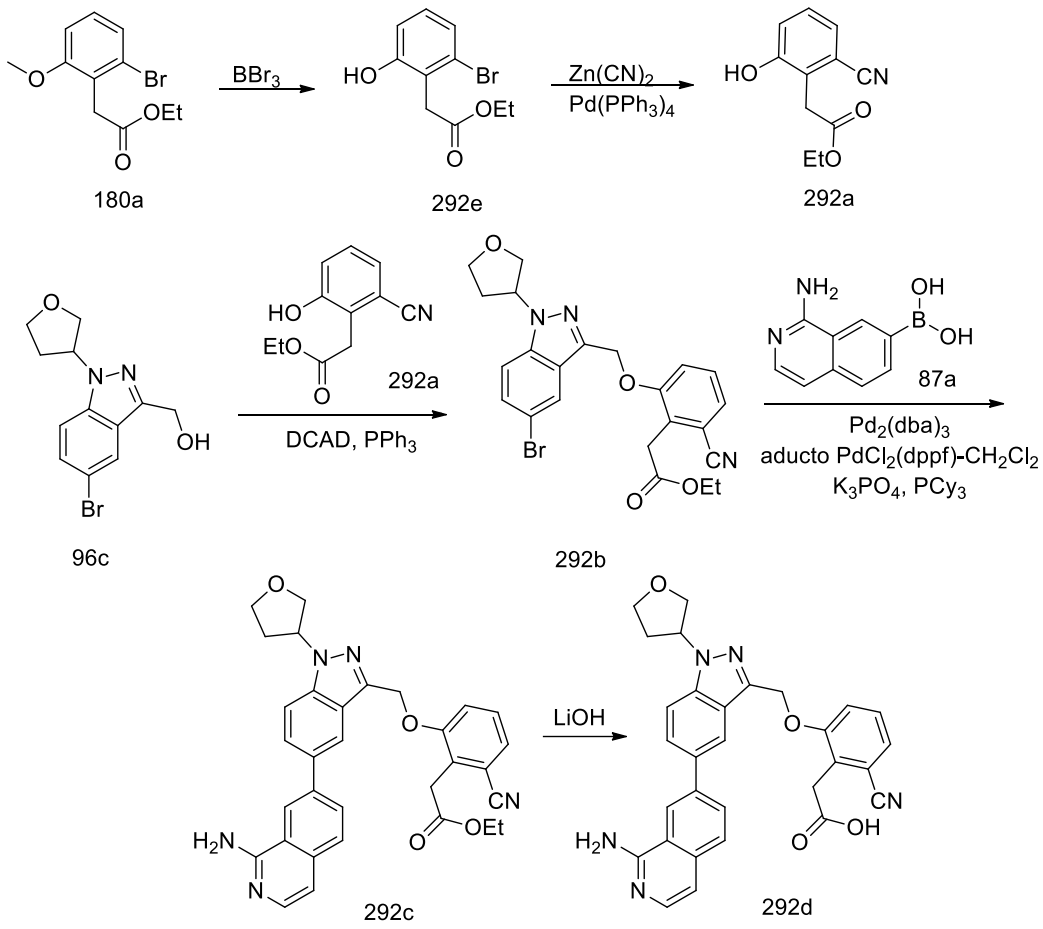
Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**291a**)

El compuesto **291a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**290b**) (700 mg, 1,402 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (343 mg, 1,822 mmol), fosfato tripotásico acuoso (2M) (1402 µl, 5,61 mmol), triciclohexilfosfina (79 mg, 0,280 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (128 mg, 0,140 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (114 mg, 0,140 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**291a**) (156 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 563,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**291b**)

El compuesto **291b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**291a**) (272 mg, 0,483 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (20,28 mg, 0,483 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**291b**) (43,6 mg, 17 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 2H), 7,91 – 7,83 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,67 – 5,55 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,21 – 4,09 (m, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,49 – 2,31 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 0,89 – 0,80 (m, 2H), 0,58 – 0,49 (m, 2H); MS (ES+): 535,20 (M+1); (ES-): 533,20 (M-1).

Esquema 292



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acético (**292d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-bromo-6-hidroxifenil)acetato (**292e**)

El compuesto **292e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 94, a partir de etil 2-(2-bromo-6-metoxifenil)acetato (**180a**) (27 g, 98,85 mmol) en DCM (421,2 mL) mediante el uso de BBr_3 en DCM (49,52 g, 197,7 mmol) y agitación a -78 °C durante 1 h y a RT durante 3 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso de cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluye con EtOAc en heptano] etil 2-(2-bromo-6-hidroxifenil)acetato (**292e**) (19,5 g, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,32 – 7,14 (m, 1H), 7,07 (dt, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 6,70 (dt, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 4,15 (qd, *J* = 7,2, 1,1 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 1,23 (td, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-ciano-6-hidroxifenil)acetato (**292a**)

A una solución agitada de etil 2-(2-bromo-6-hidroxifenil)acetato (**292e**) (19,5 g, 75,26 mmol) en DMF (195 mL) se agregaron $Zn(CN)_2$ (8,84 g, 75,26 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (8,69 g, 7,52 mmol) a RT y la mezcla se purgó con N_2 durante 15 minutos y se calentó

a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluye con EtOAc en n-heptano] para obtener etil 2-(2-ciano-6-hidroxifenil)acetato (**292a**) (5 g, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,90 (s, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,18 – 7,09 (m, 1H), 4,27 (qd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 2H), 3,97 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 1,34 (td, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acetato (**292b**)

El compuesto **292b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metanol (**96c**) (7,5 g, 25,2 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de etil 2-(2-ciano-6-hidroxifenil)acetato (**292a**) (6,22 g, 30,3 mmol), PPh_3 (6,22 g, 30,3 mmol) y una solución de DCAD (10,19 g, 27,8 mmol) en DCM (15 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AU etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acetato (**292b**) (3,65 g, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 485,10 (M+1).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acetato (**292c**)

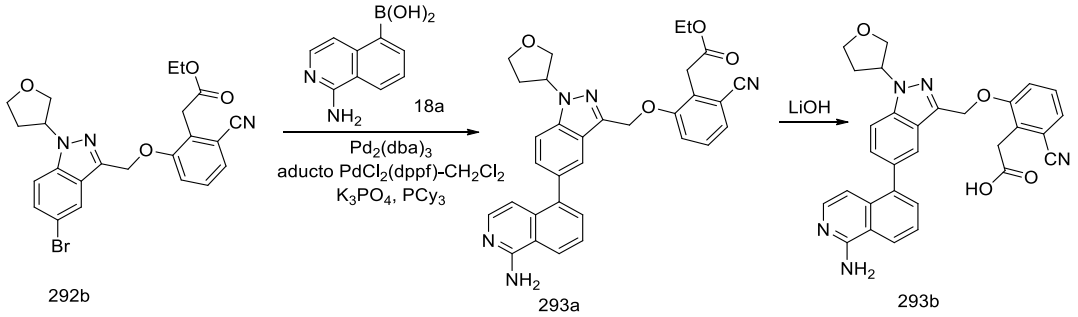
El compuesto **292c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acetato (**292b**) (1,4 g, 2,89 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (0,706 g, 3,76 mmol), fosfato tripotásico acuoso (2M, 2,89 mL, 11,56 mmol), triciclohexilfosfina (0,162 g, 0,578 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,265 g, 0,289 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,236 g, 0,289 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acetato (**292c**) (963 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 548,30 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acético (**292d**)

El compuesto **292d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acetato (**292c**) (300 mg, 0,548

mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (13,12 mg, 0,548 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acético (**292d**) (39,9 mg, 14 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,57 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (t, 2H), 8,00 – 7,91 (m, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,56 – 7,39 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 3H), 4,21 – 4,04 (m, 2H), 4,01 – 3,85 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,43 – 2,15 (m, 2H); MS (ES+): 520,20 (M+1); FT-IR: 2227 cm^{-1}.

Esquema 293



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acético (**293b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acetato (**293a**)

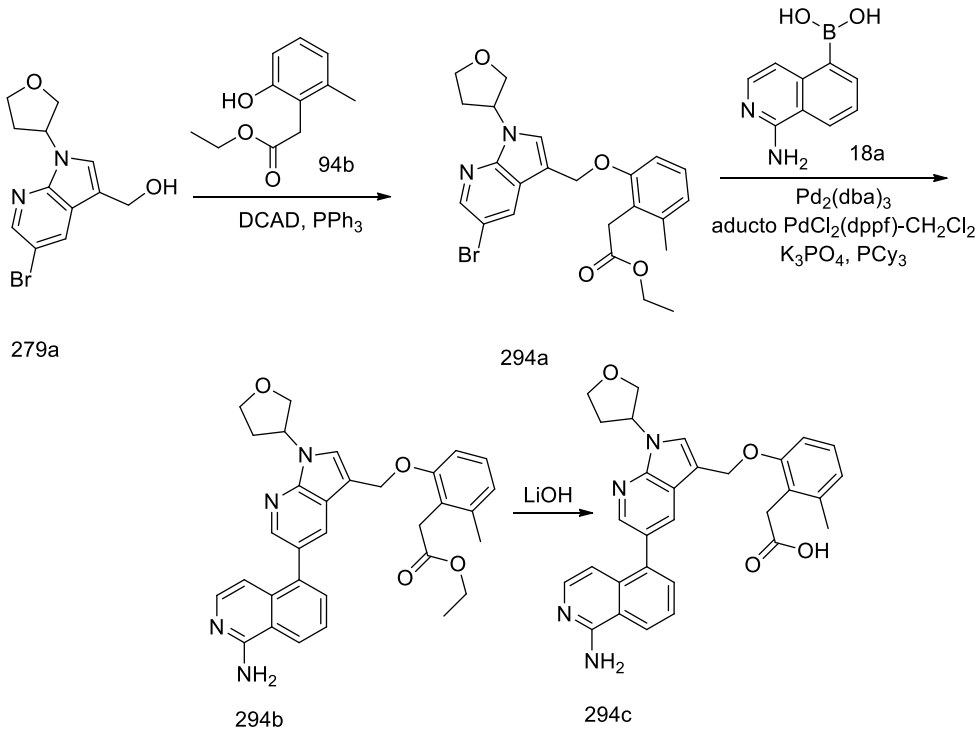
El compuesto **293a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acetato (**292b**) (1,4 g, 2,89 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (0,706 g, 3,76 mmol), fosfato tripotásico acuoso (2M, 2,89 mL, 11,56 mmol), triciclohexilfosfina (0,162 g, 0,578 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,265 g, 0,289 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,236 g, 0,289 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acetato (**293a**) (764 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 548,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acético (**293b**)

El compuesto **293b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-

(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acetato (**293a**) (0,150 g, 0,274 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (6,56 mg, 0,274 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-cianofenil)acético (**293b**) (31,2 mg, 22 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,61 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,03 – 7,91 (m, 2H), 7,91 – 7,78 (m, 2H), 7,72 - 7,60 (m, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,58 – 5,52 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 2H), 4,03 – 3,86 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H); MS (ES+): 520,20 (M+1); FT-IR: 2229 cm^{-1}.

Esquema 294



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**294c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**294a**)

El compuesto **294a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metanol (**279a**) (800 mg, 2,69 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato (**94b**) (800 mg, 2,69 mmol), PPh_3 (1059 mg, 4,04

mmol) y una solución de DCAD (1483 mg, 4,04 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método S etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**294a**) (800 mg, 63 % de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES+): 473,10 y 475,10 (M+1).

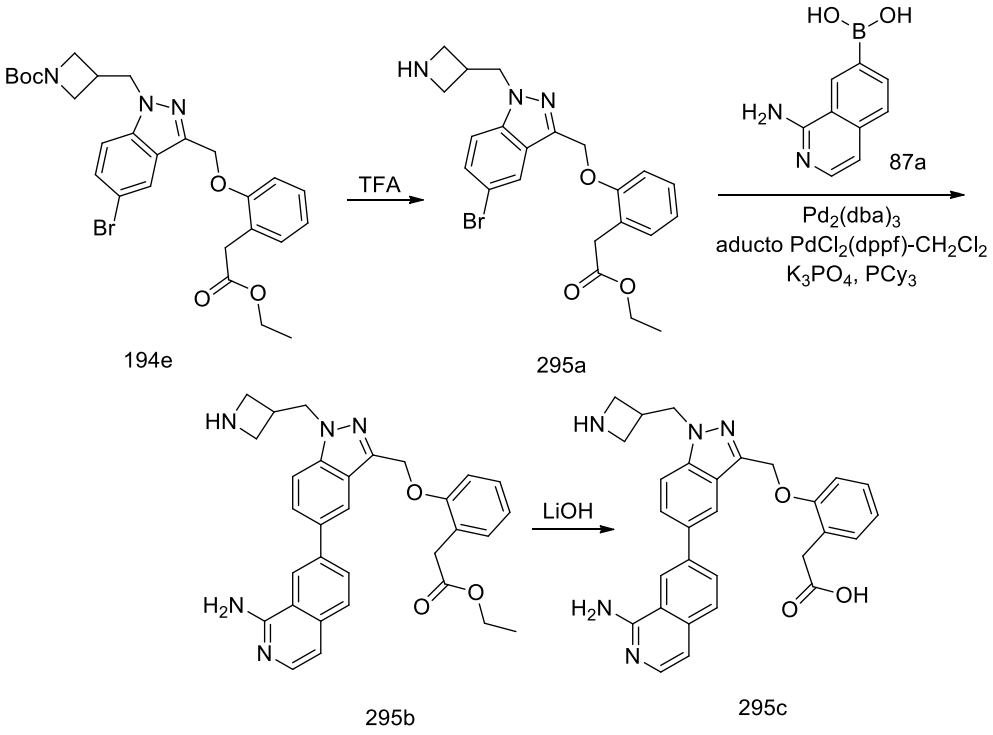
Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**294b**)

El compuesto **294b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**294a**) (700 mg, 1,479 mmol) en dioxano/THF (8 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (417 mg, 2,218 mmol), fosfato tripotásico acuoso (2M, 2,96 mL, 5,92 mmol), triciclohexilfosfina (83 mg, 0,296 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (135 mg, 0,148 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (121 mg, 0,148 mmol) y calentamiento a 90 °C durante 2 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AM etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**294b**) (300 mg, 38 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 537,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**294c**)

El compuesto **294c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**294b**) (300 mg, 0,559 mmol) en MeOH/THF (6 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (70,4 mg, 1,677 mmol) en agua (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**294c**) (95 mg, 33 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,40 – 8,31 (m, 1H), 8,20 – 7,99 (m, 3H, 2H intercambiable), 7,88 – 7,78 (m, 2H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,66 – 5,52 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,22 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,18 (s, 3H); MS (ES+): 509,20 (M+1); (ES-): 507,20 (M-1).

Esquema 295



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**295c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((1-(azetidin-3-ilmetil)-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**295a**)

El compuesto **295a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 9, a partir de *ter*-butil 3-((5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)metilo)azetidin-1-carboxilato (**194e**) (6,05 g, 10,83 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de TFA (8,35 mL, 108 mmol) y agitación a RT durante 16 h para obtener después de la preparación etil 2-(2-((1-(azetidin-3-ilmetil)-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**295a**) (4,541 g, 91 % de rendimiento), y se usó como tal para la siguiente etapa; (ES+): 458,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**295b**)

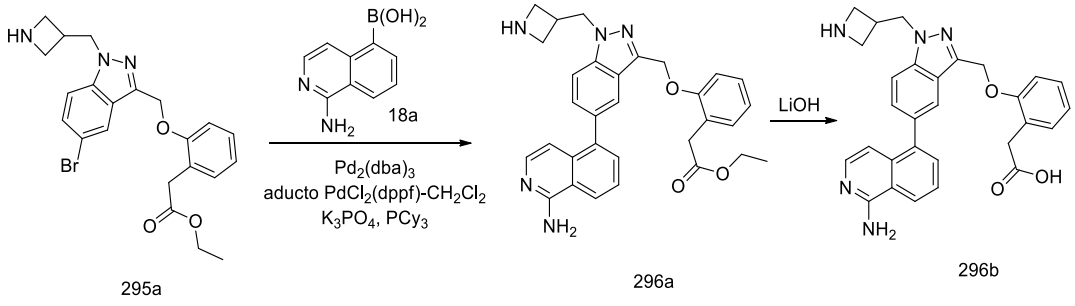
El compuesto **295b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((1-(azetidin-3-ilmetil)-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**295a**) (300 mg, 0,655 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (160 mg, 0,851 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4 M, 655 µl mL, 2,62 mmol), triciclohexilfosfina (36,7 mg, 0,131 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (59,9 mg, 0,065 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (53,4 mg, 0,065 mmol) para obtener después de la preparación y purificación

mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**295b**) (217 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 522,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**295c**)

El compuesto **295c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**295b**) (80 mg, 0,153 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (19,31 mg, 0,460 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**295c**) (5,3 mg, 7 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,05 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,97 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,10 – 7,96 (m, 3H), 7,69 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,78 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,09 – 3,95 (m, 2H), 3,95 – 3,78 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,33 – 3,30 (m, 1H); MS (ES+): 494,2 (M+1); (ES-): 492,2 (M-1).

Esquema 296



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**296b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**296a**)

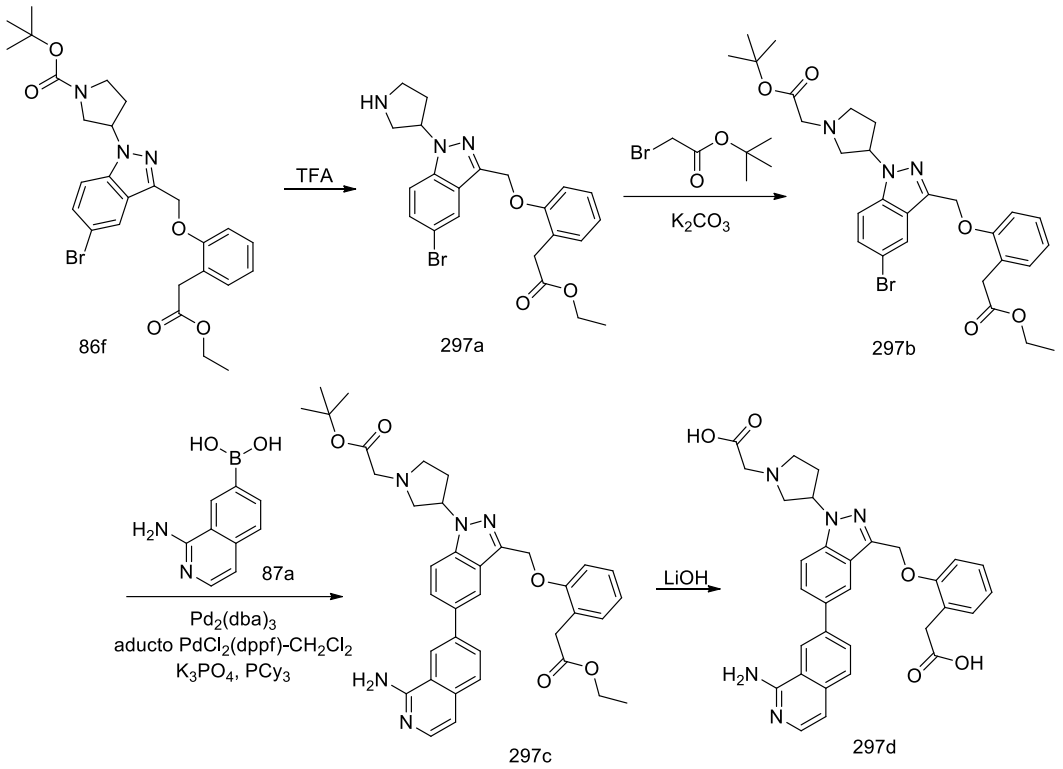
El compuesto **296a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((1-(azetidin-3-ilmetil)-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**295a**) (300 mg, 0,655 mmol) en dioxano/MeTHF (15 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (160 mg, 0,851 mmol), fosfato tripotásico acuoso (2M, 556 mg, 2,62 mmol), triciclohexilfosfina (36,7 mg, 0,131 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (59,9 mg, 0,065 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-

CH_2Cl_2 (53,4 mg, 0,065 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BL etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**296a**) (175 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 522,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**296b**)

El compuesto **296b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**296a**) (115 mg, 0,220 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (27,8 mg, 0,661 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método B ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**296b**) (15,8 mg, 15 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,47 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,29 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01 – 7,79 (m, 4H), 7,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,11 – 3,94 (m, 2H), 3,93 – 3,77 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 1H); MS (ES+): 494,2 (M+1); (ES-): 492,1 (M-1).

Esquema 297



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**297d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**297a**)

El compuesto **297a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 9, a partir de *ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**86f**) (7,98 g, 14,29 mmol) en DCM (150 mL) mediante el uso de TFA (11,01 mL, 143 mmol) y agitación a RT durante 16 h para obtener después de la preparación etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**297a**) (5,277 g, 81 % de rendimiento), que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+): 458,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 2-(3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato (**297b**)

A una solución de etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**297a**) (1 g, 2,182 mmol) en MeCN (10 mL) se agregaron a RT *ter*-butil 2-bromoacetato (0,511 g, 2,62 mmol) y K_2CO_3 (0,754 g, 5,45 mmol), y se la calentó durante la noche a 70 °C. El sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método P para obtener *ter*-butil 2-(3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato (**297b**) (860 mg, 69 % de rendimiento); MS (ES+): 572,2 (M+1).

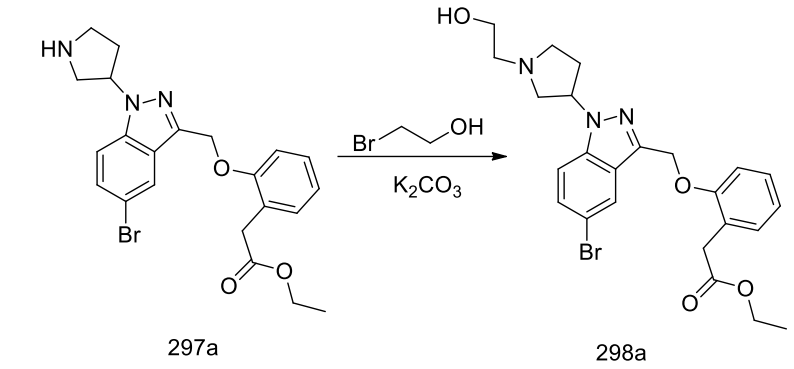
Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato (**297c**)

El compuesto **297c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de *ter*-butil 2-(3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato (**297b**) (321 mg, 0,561 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (137 mg, 0,729 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4 M, 0,561 mL, 2,243 mmol), triciclohexilfosfina (31,4 mg, 0,112 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (51,3 mg, 0,056 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (45,8 mg, 0,056 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE *ter*-butil 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato (**297c**) (127 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 636,3 (M+1).

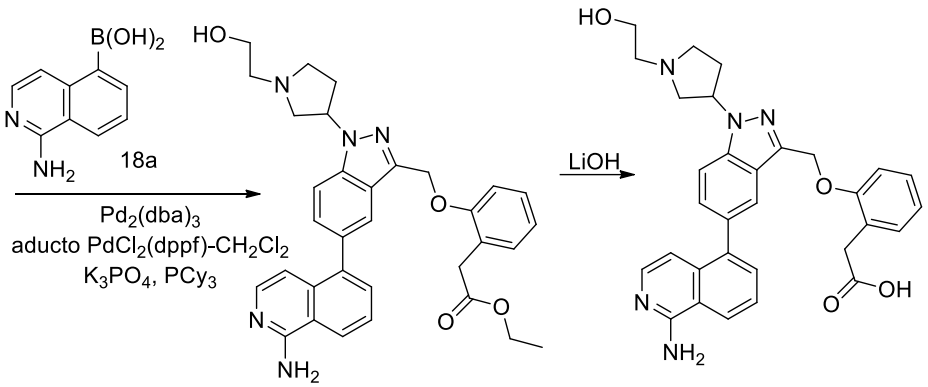
Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**297d**)

El compuesto **297d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de *ter*-butil 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato (**297c**) (127 mg, 0,2 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (25,1 mg, 0,599 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**297d**) (16,7 mg, 15 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,27 (s, 3H, D_2O intercambiable), 9,03 (s, 1H), 8,47 – 8,33 (m, 2H), 8,15 - 8,01 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,01 – 3,34 (m, 4H), 2,78 – 2,52 (m, 1H), 2,38 – 2,32 (m, 1H); MS (ES+): 552,2 (M+1); (ES-): 550,1 (M-1).

Esquema 298



297a 298a



298b 298c

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**298c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**298a**)

El compuesto **298a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 297, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**297a**) (1 g, 2,182 mmol) en MeCN (10 mL) mediante el uso de 2-bromoetanol (0,327 g, 2,62 mmol) y K_2CO_3 (0,754 g, 5,45 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**298a**) (748 mg, 68 % de rendimiento); MS (ES+): 502,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**298b**)

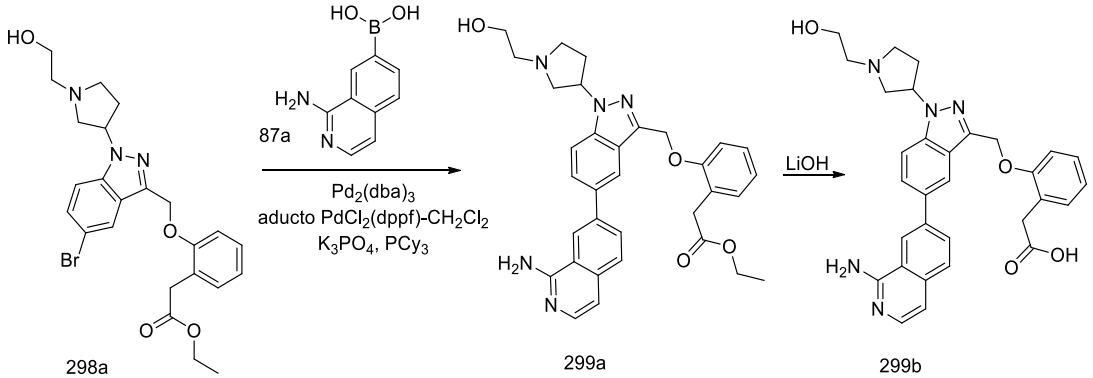
El compuesto **298b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**298a**) (348 mg, 0,693 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (169 mg, 0,9 mmol), fosfato tripotásico acuoso (2 M, 588 mg, 2,77 mmol),

triciclohexilfosfina (38,8 mg, 0,139 mmol) $Pd_2(dba)_3$ (63,4 mg, 0,069 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (56,6 mg, 0,069 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**298b**) (137 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 566,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**298c**)

El compuesto **298c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**298b**) (132 mg, 0,233 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (29,4 mg, 0,700 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**298c**) (69,2 mg, 55 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,64 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,36 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 3H), 7,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 2H), 5,91 – 5,68 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,28 – 4,11 (m, 1H), 4,06 – 3,86 (m, 1H), 3,87 – 3,72 (m, 2H), 3,73 – 3,60 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,40 – 3,31 (m, 3H), 2,79 – 2,53 (m, 1H), 2,35 (m, 1H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,2 (M-1).

Esquema 299



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**299b**)

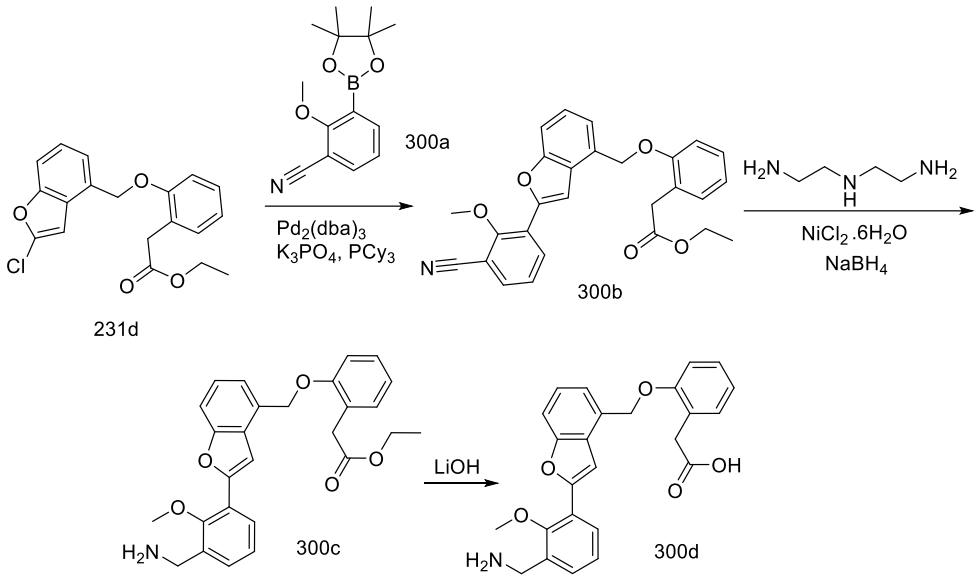
Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**299a**)

El compuesto **299a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**298a**) (348 mg, 0,693 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (169 mg, 0,9 mmol), fosfato tripotásico (4 M acuoso, 693 µl, 2,77 mmol), triciclohexilfosfina (38,8 mg, 0,139 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,069 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (57 mg, 0,069 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**299a**) (145 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 566,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**299b**)

El compuesto **299b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**299a**) (145 mg, 0,256 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (32,3 mg, 0,769 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**299b**) (31,9 mg, 23 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,52 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,33 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 1H), 8,53 – 8,36 (m, 2H), 8,17 - 8,02 (m, 2H), 8,02 - 7,90 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 7,22 (d, 7,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 1H), 5,90 – 5,70 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,29 – 4,12 (m, 1H), 4,03 – 3,85 (m, 1H), 3,85 – 3,73 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,48 – 3,33 (m, 4H), 2,80 – 2,62 (m, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 1H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,2 (M-1).

Esquema 300



Preparación de ácido 2-(2-((2-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**300d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((2-(3-ciano-2-metoxifenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**300b**)

El compuesto **300b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((2-clorobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**231d**) (150 mg, 0,435 mmol) en dioxano (6 mL) y 2Me-THF (3 mL) mediante el uso de 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (**300a**) (322 mg, 0,870 mmol; CAS N.° 874472-84-1), $Pd_2(dba)_3$ (80 mg, 0,087 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4M, 0,435 mL, 1,740 mmol), triciclohexilfosfina (48,8 mg, 0,174 mmol) y calentamiento a 115 °C durante 4,5 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante el uso del método V, etil 2-(2-((2-(3-ciano-2-metoxifenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**300b**) (162 mg, 84 % de rendimiento) como un semisólido amarillo; MS (ES+): 464,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((2-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**300c**)

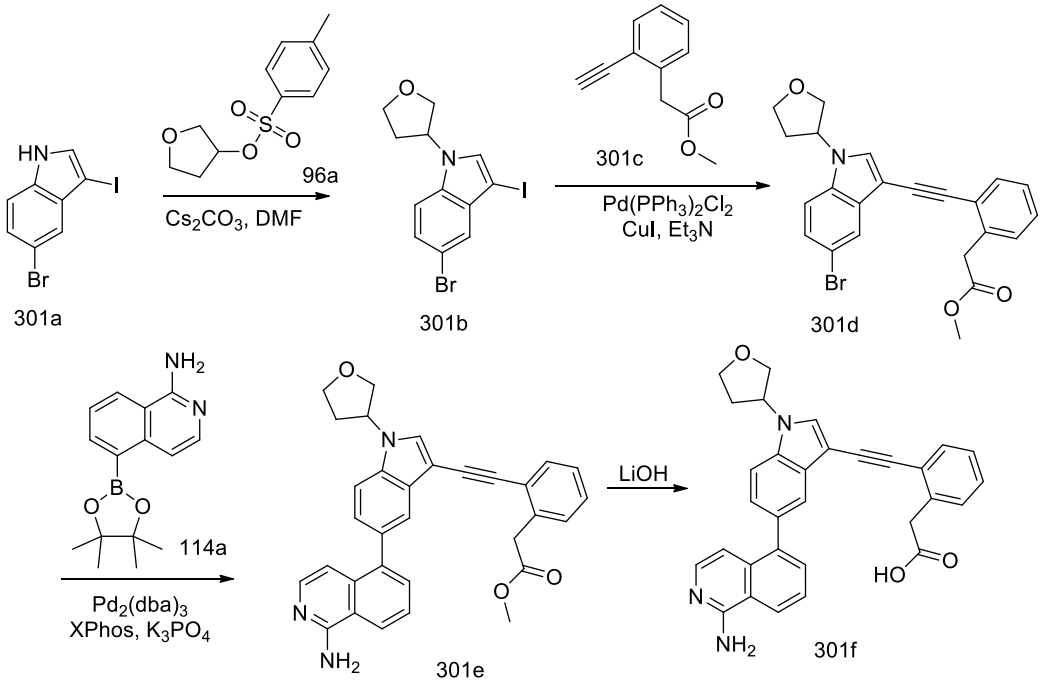
A una solución de etil 2-(2-((2-(3-ciano-2-metoxifenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**300b**) (160 mg, 0,362 mmol) en MeOH anhidro (10 mL) se agregó hexahidrato de cloruro de níquel(II) (21,54 mg, 0,091 mmol), seguido de borohidruro de sodio (200 mg, 5,29 mmol), en cinco porciones en un intervalo de una hora. (Es necesario agregar una cantidad excesiva en muchas porciones para completar la reacción). La mezcla de reacción luego se trató con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,078 mL, 0,725 mmol) y se agitó durante 10 min antes de que se evapore el solvente. El residuo se purificó mediante el uso del método BM para obtener etil 2-(2-((2-(3-

(aminometil)-2-metoxifenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**300c**) (64 mg, 0,144 mmol, 39,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 446,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((2-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**300d**)

El compuesto **300d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((2-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**300c**) (65 mg, 0,146 mmol) en MeOH/THF (3 mL de cada uno) mediante el uso de una solución de hidróxido de litio monohidrato (50 mg, 1,192 mmol) en agua (2 mL) y agitación a RT durante 5 h. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante el uso del método G ácido 2-(2-((2-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**300d**) (49 mg, 80 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,58 (s, 3H), 7,98 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 3H), 7,29 – 7,15 (m, 3H), 6,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 418,1 (M+1); (ES-): 416,1 (M-1).

Esquema 301



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acético (**301f**)

Etapa 1: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acético (**301b**)

El Compuesto **301b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en

la etapa 2 del esquema 86, a partir de 5-bromo-3-yodo-1H-indol (**301a**) (2,1 g, 6,52 mmol; CAS N.° 868694-19-3) en DMF (35 mL) mediante el uso de tetrahidrofuran-3-il 4-metilbencensulfonato (**96a**) (1,897 g, 7,83 mmol), Cs_2CO_3 (4,25 g, 13,05 mmol) y se calentó a 90 °C durante 22 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método O ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acético (**301b**) (1,9 g, 74,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 5,33 – 5,21 (m, 1H), 4,16 – 4,03 (m, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,86 – 3,72 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de metil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acetato (**301d**)

A una mezcla desgasificada de yoduro de cobre (I) (24,29 mg, 0,128 mmol) y metil 2-(2-etinilfenil)acetato (**301c**) (222 mg, 1,275 mmol; CAS N.° 637348-19-7) en THF anhidro (20 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (90 mg, 0,128 mmol) en Ar, y se agitó durante 5 min, seguido de adición secuencial de trietilamina (1778 µl, 12,75 mmol) y 5-bromo-3-yodo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol (**301b**) (500 mg, 1,275 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El aceite crudo se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron hasta secarse al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método O para obtener metil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acetato (**301d**) (233 mg, 42 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,50 – 7,32 (m, 4H), 5,35 – 5,24 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 4H), 3,89 – 3,77 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,25 – 2,11 (m, 1H).

Etapa 3: Preparación de metil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acetato (**301e**)

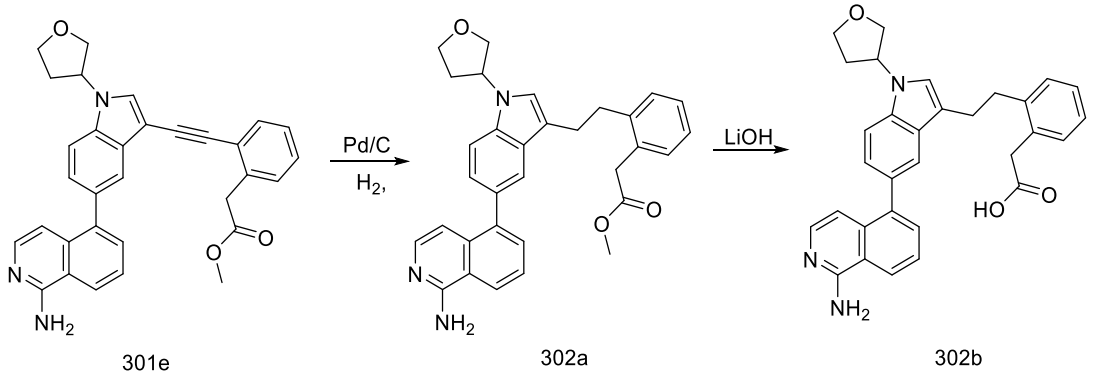
El Compuesto **301e** se preparó de acuerdo con el procedimiento y método de purificación informado en la etapa 3 del esquema 12, a partir de metil 2-(2-((5-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acetato (**301d**) (230 mg, 0,525 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL, relación: 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (283 mg, 1,049 mmol), fosfato tripotásico (223 mg, 1,049 mmol), XPhos (25,02 mg, 0,052 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (96 mg, 0,105 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U,

metil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acetato (**301e**) (152 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 502,2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acético (**301f**)

El Compuesto **301f** se preparó de acuerdo con el procedimiento y método de purificación informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acetato (**301e**) (152 mg, 0,303 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (37,7 mg, 1,574 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acético (**301f**) (21 mg, 8 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 – 7,82 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,48 – 5,34 (m, 1H), 4,21 – 4,11 (m, 1H), 4,02 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,92 – 3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,32 – 2,18 (m, 1H); MS (ES+): 488,2 (M+1).

Esquema 302



Preparación de ácido 2-(2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etil)fenil)acético (**302b**)

Etapa 1: Preparación de metil 2-(2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etil)fenil)acetato (**302a**)

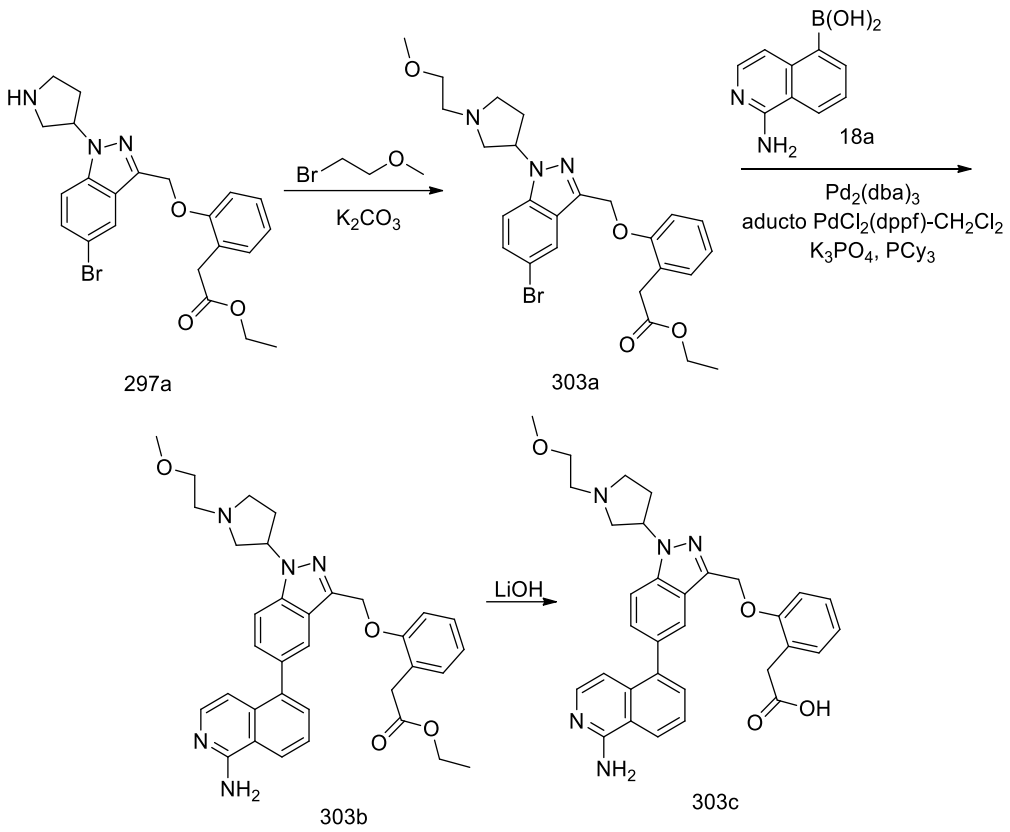
A una solución desgasificada de metil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etinil)fenil)acetato (**301e**) (100 mg, 0,199 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó Pd/C (42,4 mg, 0,04 mmol). La mezcla se desgasificó, se

cargó con globo de H_2 y se agitó durante 30 min a RT. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El solvente se retiró para obtener metil 2-(2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etil)fenil)acetato (**302a**) (13 mg, 13 % de rendimiento) que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+): 506,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etil)fenil)acético (**302b**)

El Compuesto **302b** se preparó de acuerdo con el procedimiento y método de purificación informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 2-(2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etil)fenil)acetato (**302a**) (13 mg, 0,026 mmol) en THF/MeOH (6 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (14,32 mg, 0,598 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-(2-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)etil)fenil)acético (**302b**) (2,4 mg, 2 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,28 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,85 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,27 – 7,11 (m, 5H), 7,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,33 – 5,24 (m, 1H), 4,13 – 3,98 (m, 2H), 3,95 – 3,82 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,94 (s, 4H), 2,58 – 2,54 (m, 1H), 2,18 – 2,03 (m, 1H); MS (ES+): 492,3 (M+1); (ES-): 490,1 (M-1).

Esquema 303



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**303c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**303a**)

El Compuesto **303a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 297, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**297a**) (1 g, 2,182 mmol) en MeCN (10 mL) mediante el uso de 1-bromo-2-metoxietano (0,364 g, 2,62 mmol) y K_2CO_3 (0,754 g, 5,45 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**303a**) (600 mg, 53 % de rendimiento); MS (ES+): 516,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**303b**)

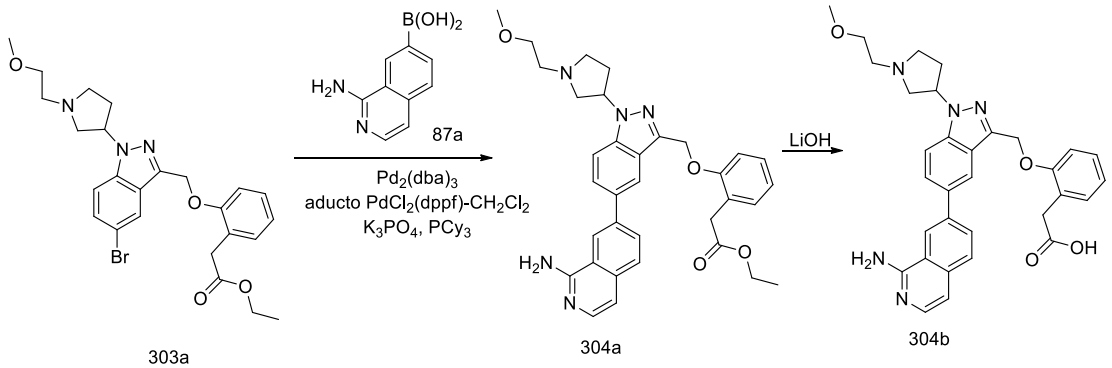
El Compuesto **303b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**303a**) (285 mg, 0,552 mmol) en dioxano/MeTHF (5 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (135 mg, 0,717 mmol), fosfato tripotásico acuoso (2 M, 469 mg, 2,207 mmol),

triciclohexilfosfina (31 mg, 0,110 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50,5 mg, 0,055 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (45,1 mg, 0,055 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**303b**) (119 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 580,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**303c**)

El Compuesto **303c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**303b**) (119 mg, 0,205 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (25,8 mg, 0,616 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**303c**) (15,2 mg, 13 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,89 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,82 (m, 4H), 7,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,99 – 6,85 (m, 2H), 5,89 – 5,68 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,22 – 4,11 (m, 1H), 3,88 – 3,66 (m, 3H), 3,60 – 3,55 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,37 – 3,34 (m, 5H), 2,57 – 2,55 (m, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H); MS (ES+): 552,3 (M+1); (ES-): 550,2 (M-1).

Esquema 304



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**304b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**304a**)

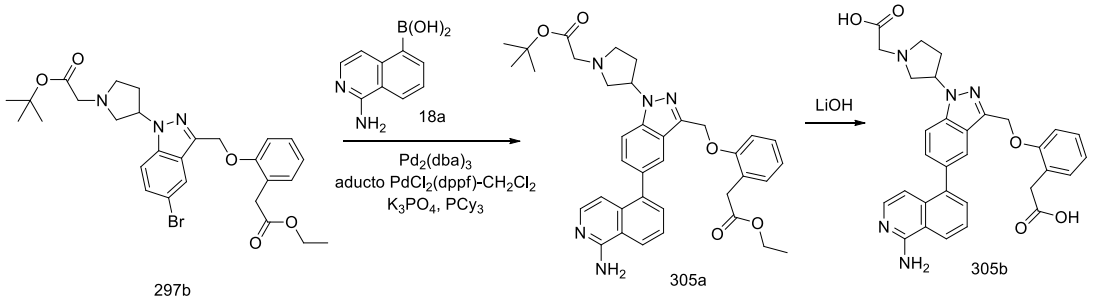
El Compuesto **304a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-

1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**303a**) (287 mg, 0,556 mmol) en dioxano/MeTHF (5 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (136 mg, 0,722 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4 M, 556 µl, 2,223 mmol), triciclohexilfosfina (31,2 mg, 0,111 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50,9 mg, 0,056 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (45,4 mg, 0,056 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**304a**) (128 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 580,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**304b**)

El Compuesto **304b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**304a**) (127 mg, 0,219 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (27,6 mg, 0,657 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**304b**) (26,0 mg, 22 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,48 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,32 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,05 (s, 1H), 8,49 – 8,37 (m, 2H), 8,18 - 8,00 (m, 2H), 8,00 – 7,90 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 1H), 5,82 – 5,70 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 3,97 – 3,82 (m, 2H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,34 – 3,29 (m, 5H), 2,79 – 2,55 (m, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 1H); MS (ES+): 552,20 (M+1); (ES-): 550,1 (M-1).

Esquema 305



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**305b**)

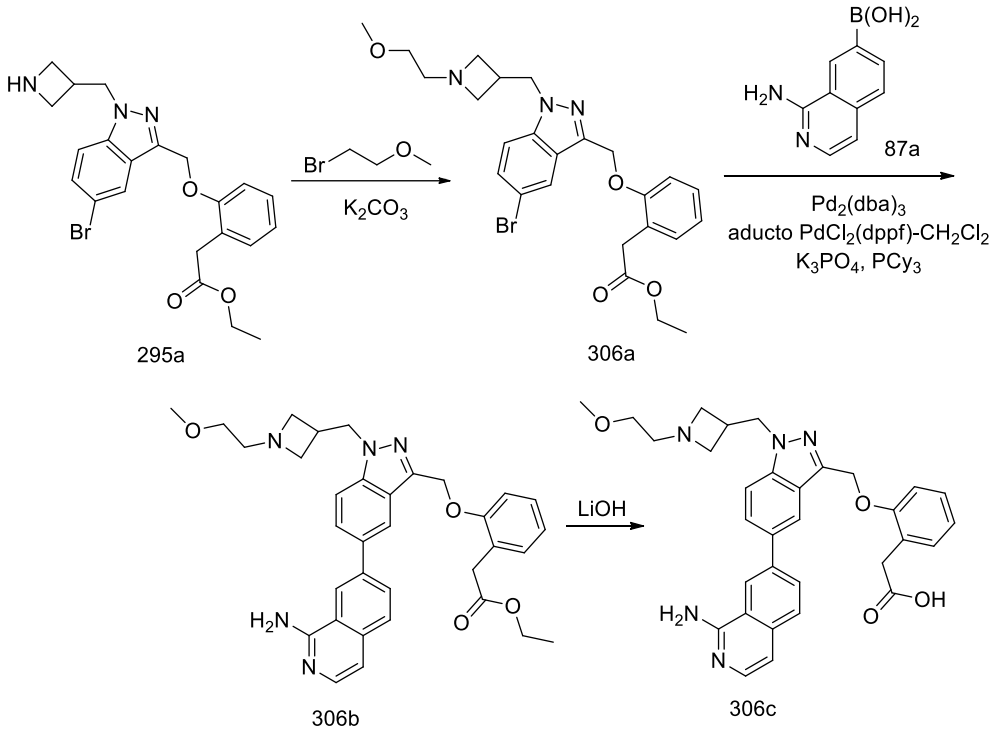
Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato (**305a**)

El Compuesto **305a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de *ter*-butil 2-(3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato (**297b**) (321 mg, 0,561 mmol) en dioxano/MeTHF (5 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (137 mg, 0,729 mmol), fosfato tripotásico acuoso (2 M, 476 mg, 2,243 mmol), triciclohexilfosfina (31,4 mg, 0,112 mmol) $Pd_2(dba)_3$ (51,3 mg, 0,056 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (45,8 mg, 0,056 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE *ter*-butil 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato (**305a**) (107 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 636,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**305b**)

El Compuesto **305b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de *ter*-butil 2-(3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato (**305a**) (107 mg, 0,168 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (21,19 mg, 0,505 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(carboximetil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**305b**) (24,2 mg, 26 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 3H), 7,85 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 2H), 5,80 – 5,65 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,04 – 3,87 (m, 1H), 3,86 – 3,64 (m, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,75 – 2,57 (m, 1H), 2,44 – 2,23 (m, 1H); MS (ES+): 552,20 (M+1); (ES-): 550,2 (M-1).

Esquema 306



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**306c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-((1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**306a**)

El Compuesto **306a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 297, a partir de etil 2-(2-((1-(azetidin-3-ilmetil)-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**295a**) (1 g, 2,182 mmol) en MeCN (15 mL) mediante el uso de 1-bromo-2-metoxietano (0,364 g, 2,62 mmol) y K_2CO_3 (0,754 g, 5,45 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P etil 2-(2-((5-bromo-1-((1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**306a**) (387 mg, 34 % de rendimiento); MS (ES+): 516,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**306b**)

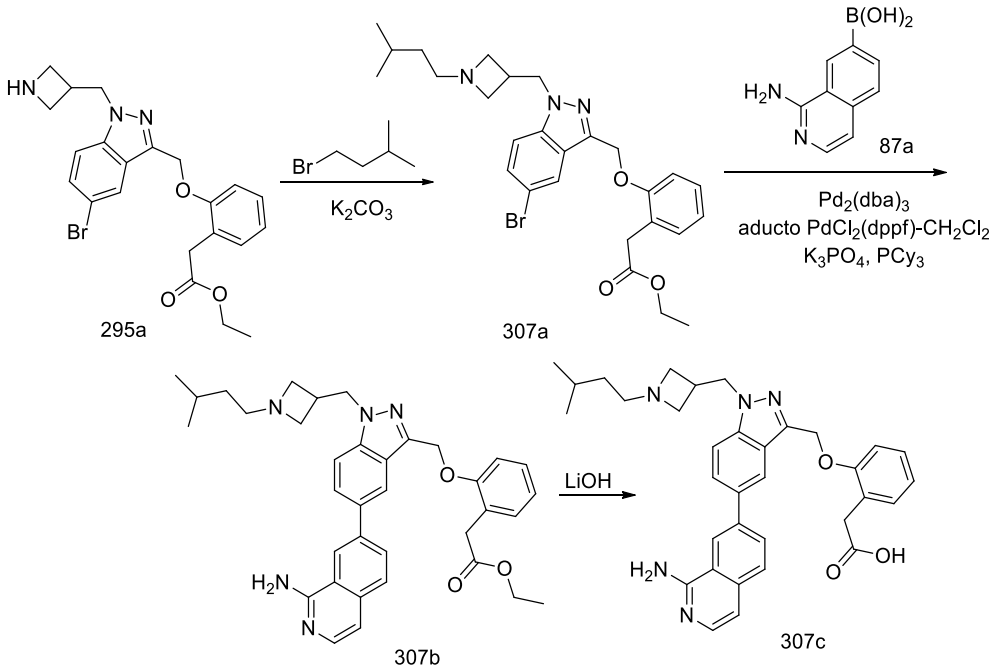
El Compuesto **306b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-((1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**306a**) (275 mg, 0,532 mmol) en dioxano/MeTHF (5 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (130 mg, 0,692 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4 M, 532 µl, 2,13 mmol), triciclohexilfosfina (29,9 mg, 0,106 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (48,8 mg, 0,053 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (43,5 mg, 0,053 mmol) para obtener después de la

preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**306b**) (111 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 580,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**306c**)

El Compuesto **306c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**306b**) (110 mg, 0,190 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (23,89 mg, 0,569 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-(2-metoxietil)azetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**306c**) (38,0 mg, 36 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (s, 1H), 8,47 – 8,32 (m, 2H), 8,14 – 7,97 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,15 (m, 4H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,86 – 4,80 (m, 2H), 4,12 (t, *J* = 9,4 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,59 – 3,50 (m, 4H), 3,35 – 3,29 (m, 3H), 3,26 (s, 3H); MS (ES+): 552,2 (M+1); (ES-): 550,2 (M-1).

Esquema 307



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**307c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-

indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**307a**)

El Compuesto **307a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 297, a partir de etil 2-(2-((1-(azetidin-3-ilmetil)-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**295a**) (1 g, 2,182 mmol) en MeCN (15 mL) mediante el uso de 1-bromo-3-metilbutano (0,395 g, 2,62 mmol) y K_2CO_3 (0,754 g, 5,45 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P etil 2-(2-((5-bromo-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**307a**) (796 mg, 69 % de rendimiento); MS (ES+): 528,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**307b**)

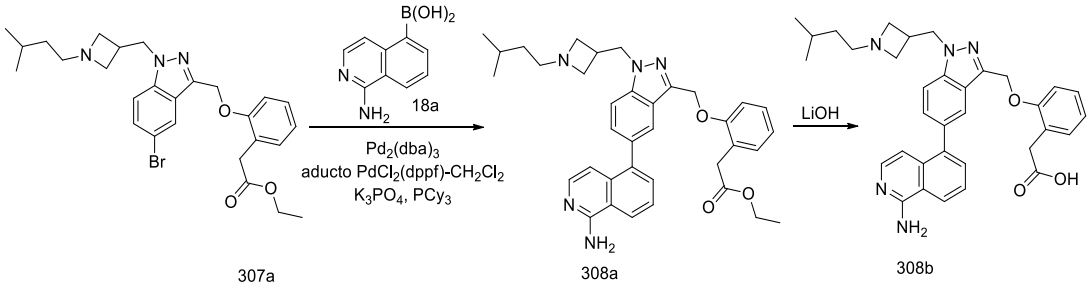
El Compuesto **307b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**307a**) (275 mg, 0,520 mmol) en dioxano/MeTHF (5 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (127 mg, 0,676 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4 M, 520 µl, 2,081 mmol), triciclohexilfosfina (29,2 mg, 0,104 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47,7 mg, 0,052 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (42,5 mg, 0,052 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**307b**) (158 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 592,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**307c**)

El Compuesto **307c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**307b**) (158 mg, 0,267 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (33,6 mg, 0,801 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**307c**) (108,5 mg, 72 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,44 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,00 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 -7,86 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,21 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,01 – 6,88 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,78 – 4,72 (m, 1H), 4,11 –

4,05 (m, 2H), 3,96 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,15 – 3,09 (m, 3H), 1,63 – 1,57 (m, 1H), 1,39 – 1,33 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H); MS (ES+): 564,3 (M+1); (ES-): 562,2 (M-1).

Esquema 308



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**308b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**308a**)

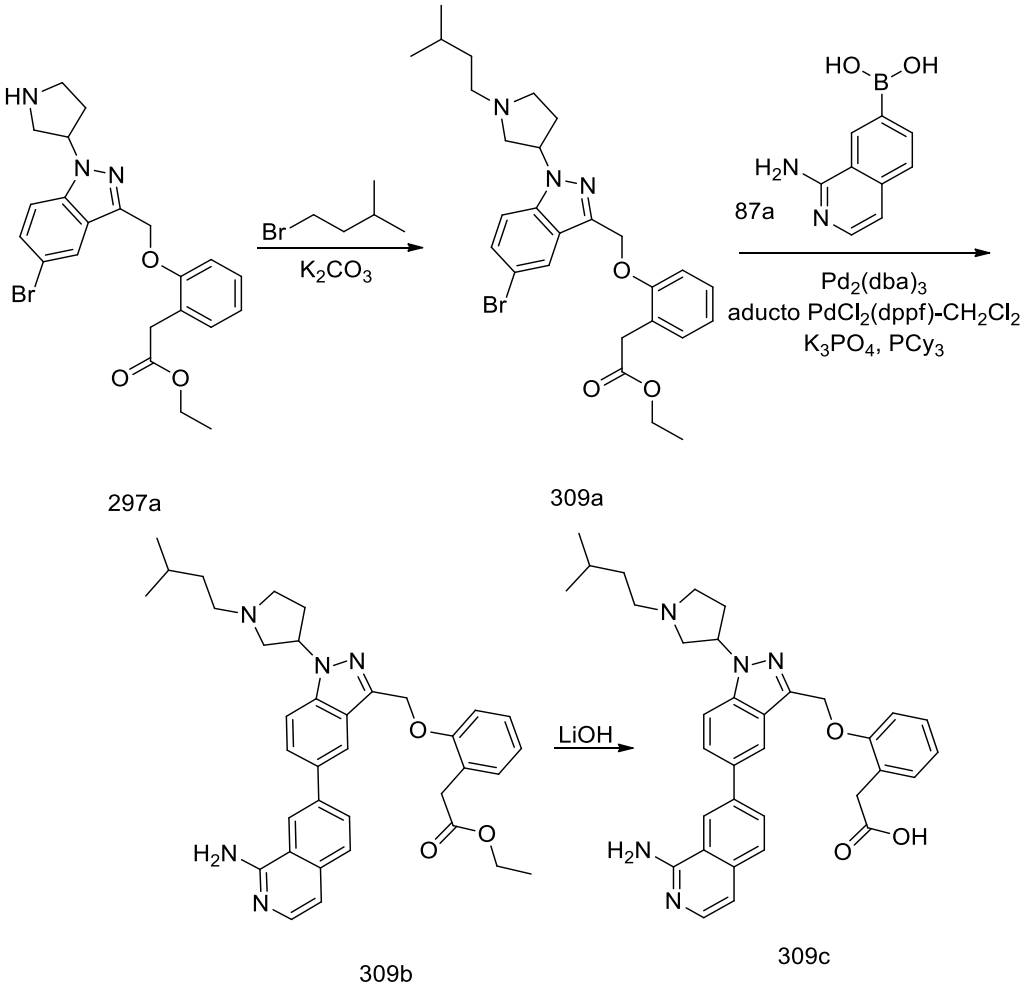
El Compuesto **308a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**307a**) (275 mg, 0,520 mmol) en dioxano/MeTHF (5 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (98 mg, 0,520 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4 M, 520 µl, 2,081 mmol), triciclohexilfosfina (29,2 mg, 0,104 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47,7 mg, 0,052 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (42,5 mg, 0,052 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**308a**) (168 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 592,4 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**308b**)

El Compuesto **308b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**308a**) (165 mg, 0,279 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (35,1 mg, 0,836 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-((1-isopentilazetidin-3-il)metil)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**308b**) (19,2 mg, 12 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable),

8,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,99 – 7,80 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,01 – 6,86 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,27-3,84 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,23 -3,03 (m, 3H), 1,63 – 1,57 (m, 1H), 1,38 – 1,32 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H); MS (ES+): 564,3 (M+1); (ES-): 562,2 (M-1).

Esquema 309



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilpirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**309c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-isopentilpirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**309a**)

El Compuesto **309a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 297, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**297a**) (1 g, 2,182 mmol) en MeCN (10 mL) mediante el uso de 1-bromo-3-metilbutano (0,395 g, 2,62 mmol) y K_2CO_3 (0,754 g, 5,45 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P etil 2-(2-((5-

bromo-1-(1-isopentilpirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**309a**) (670 mg, 58 % de rendimiento); MS (ES+): 528,2 (M+1).

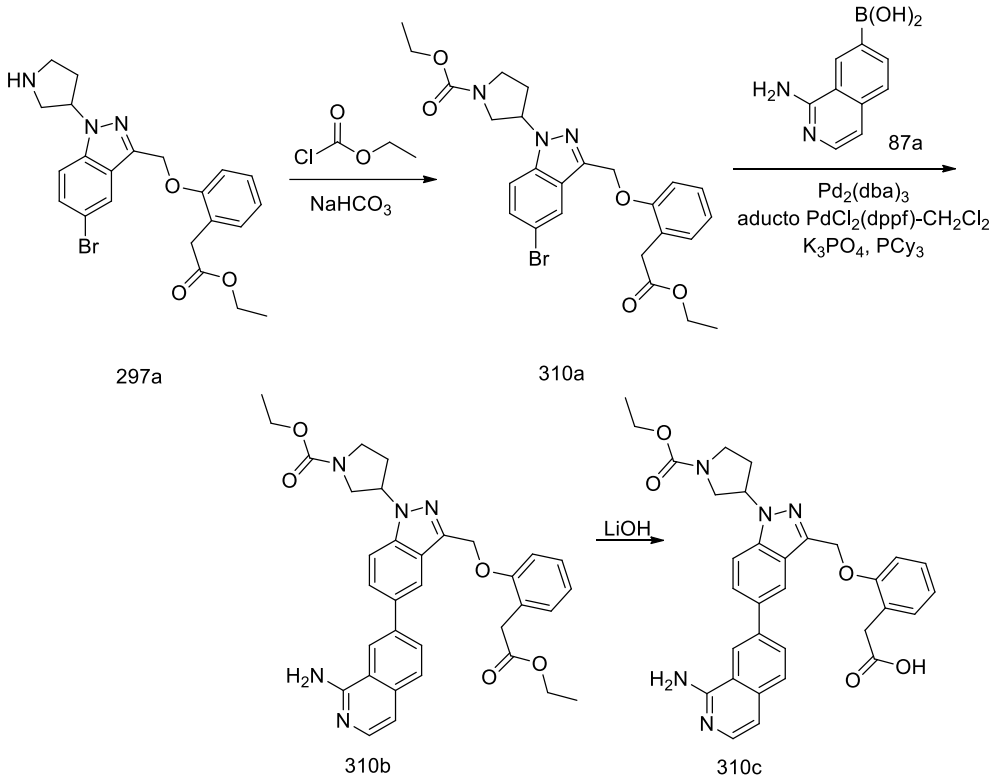
Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilpirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**309b**)

El Compuesto **309b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-isopentilpirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**309a**) (220 mg, 0,416 mmol) en dioxano/MeTHF (5 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (102 mg, 0,541 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4 M, 416 µl, 1,665 mmol), triciclohexilfosfina (23,35 mg, 0,083 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,1 mg, 0,042 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,0 mg, 0,042 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilpirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**309b**) (98 mg, 0,166 mmol, 39,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 592,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilpirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**309c**)

El Compuesto **309c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilpirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**309b**) (98 mg, 0,166 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (20,85 mg, 0,497 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-isopentilpirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**309c**) (46,8 mg, 50 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,02 – 8,88 (m, 1H), 8,48 – 8,32 (m, 2H), 8,13 – 8,02 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,04 – 6,85 (m, 1H), 5,88 – 5,68 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,29- 3,65 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 2,76 – 2,55 (m, 1H), 2,47 – 2,27 (m, 1H), 1,78 – 1,56 (m, 3H), 0,93 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H); MS (ES+): 564,3 (M+1); (ES-): 562,2 (M-1).

Esquema 310



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**310c**)

Etapa 1: Preparación de etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**310a**)

El compuesto **310a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de

etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**297a**) (1,75 g, 3,82 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (0,481 g, 5,73 mmol) y carbonocloridato de etilo (0,621 g, 5,73 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método J etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**310a**) (743 mg, 37 % de rendimiento) como un aceite transparente; (ES+): 530,2 (M+1)

Etapa 2: Preparación de etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**310b**)

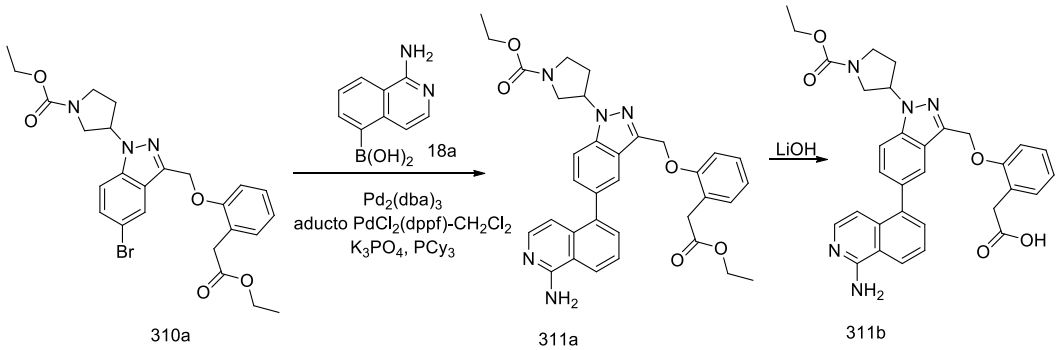
El Compuesto **310b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**310a**) (248 mg, 0,468 mmol) en dioxano/MeTHF (5 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (114 mg, 0,608 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4 M, 468 µl, 1,870

mmol), triciclohexilfosfina (26,2 mg, 0,094 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42,8 mg, 0,047 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (38,2 mg, 0,047 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**310b**) (156 mg, 56,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 594,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**310c**)

El Compuesto **310c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**310b**) (156 mg, 0,263 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (33,1 mg, 0,788 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**310c**) (52,0 mg, 35 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable) 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,08 – 7,99 (m, 2H), 7,99 – 7,90 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,19 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,58 – 5,52 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,75 – 3,59 (m, 2H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,49 – 2,39 (m, 2H), 1,28 – 1,13 (m, 3H); MS (ES+): 566,2 (M+1); (ES-): 564,2 (M-1).

Esquema 311



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**311b**)

Etapa 1: Preparación de etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**311a**)

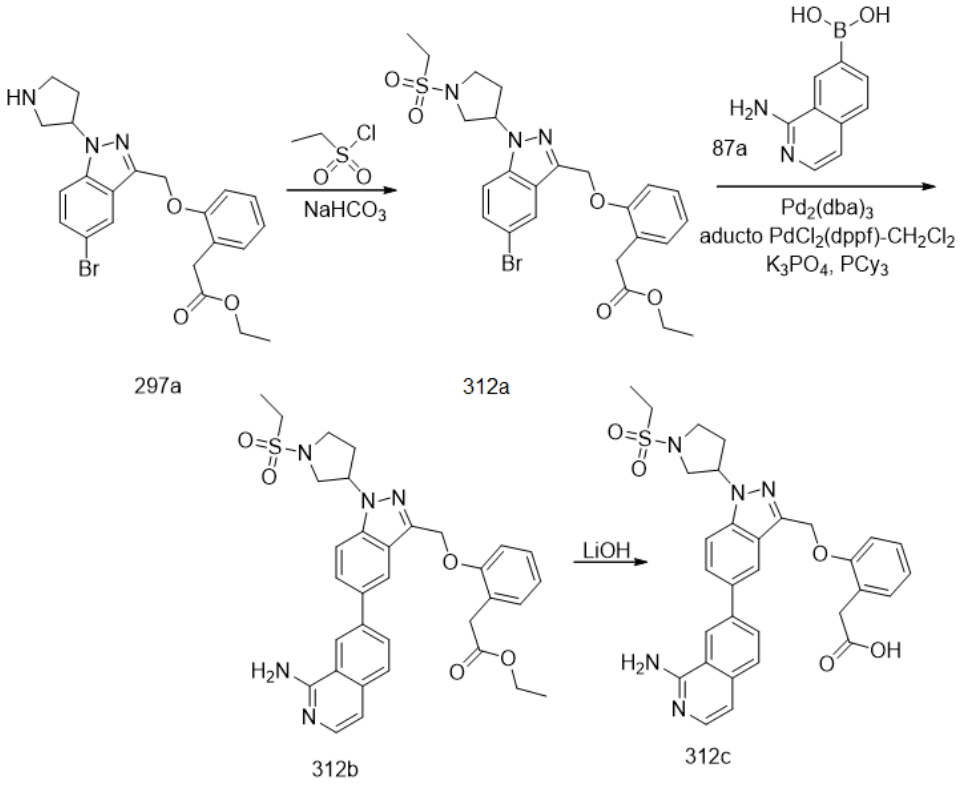
El Compuesto **311a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-

1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**310a**) (248 mg, 0,468 mmol) en dioxano/MeTHF (5 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (88 mg, 0,468 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4 M, 468 µl, 1,870 mmol), triciclohexilfosfina (26,2 mg, 0,094 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42,8 mg, 0,047 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (38,2 mg, 0,047 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**311a**) (172 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 594,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**311b**)

El Compuesto **311b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**311a**) (174,0 mg, 293 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (36,9 mg, 879 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**311b**) (151,3 mg, 91 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,87 (m, 3H), 7,91 – 7,79 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,16 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 5,59 – 5,52 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,12 – 4,02 (m, 2H), 3,93 – 3,85 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 11,1, 4,7 Hz, 1H), 3,67 – 3,62 (m, 1H), 3,57 – 3,51 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,45 – 2,39 (m, 2H), 1,28 – 1,13 (m, 3H); MS (ES+): 566,2 (M+1); (ES-): 564,2 (M-1).

Esquema 312



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**312c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**312a**)

A una solución de etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**297a**) (1 g, 2,182 mmol) en THF (10 mL) y agua (10 mL) se agregaron bicarbonato de sodio (0,275 g, 3,27 mmol) y cloruro de etansulfonilo (0,281 g, 2,182 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante la noche a RT. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método J, etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**312a**) (956 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 550,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**312b**)

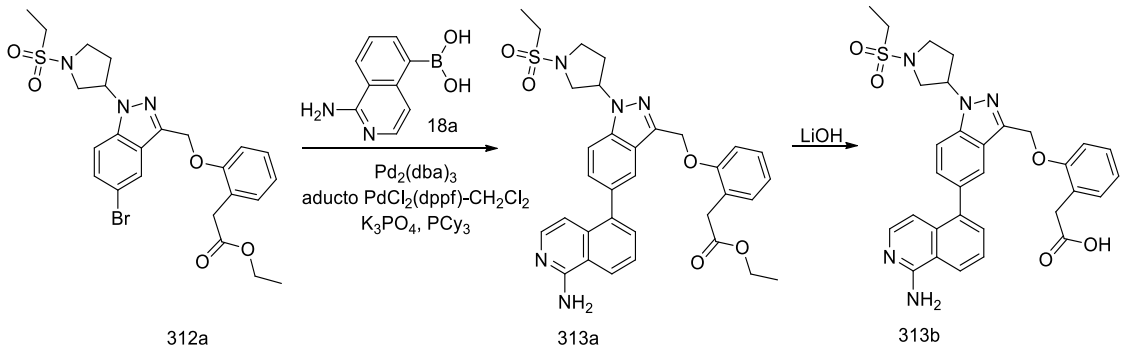
El Compuesto **312b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**312a**) (265 mg, 0,481 mmol) en dioxano/MeTHF (5 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (118 mg, 0,626 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4 M, 481 µl, 1,926 mmol), triciclohexilfosfina

(27,0 mg, 0,096 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (44,1 mg, 0,048 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (39,3 mg, 0,048 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**312b**) (198 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 614,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**312c**)

El Compuesto **312c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**312b**) (150 mg, 0,244 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (30,8 mg, 0,733 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**312c**) (38,1 mg, 27 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable) 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,38 – 8,32 (m, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 1H), 5,68 – 5,56 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,48 (m, 3H), 3,27 – 3,07 (m, 2H), 2,60 – 2,37 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 586,2 (M+1); (ES-): 584,2 (M-1).

Esquema 313



312a 313a 313b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**313b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**313a**)

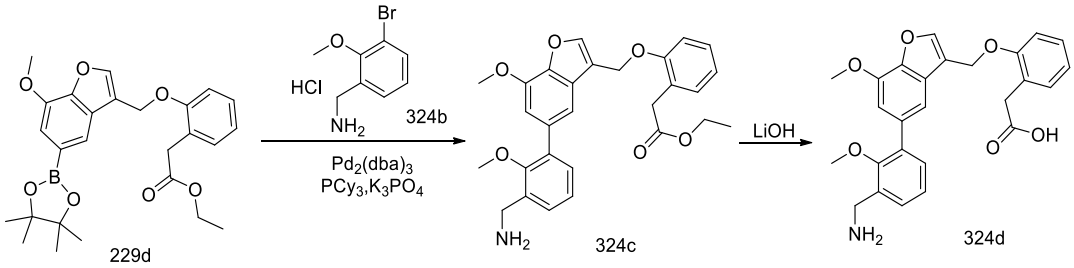
El Compuesto **313a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 18, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-

1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**312a**) (265 mg, 0,481 mmol) en dioxano/MeTHF (5 mL, relación: 1:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (91 mg, 0,481 mmol), fosfato tripotásico acuoso (4 M, 481 µl, 1,926 mmol), triciclohexilfosfina (27,0 mg, 0,096 mmol) $Pd_2(dba)_3$ (44,1 mg, 0,048 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (39,3 mg, 0,048 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**313a**) (181 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 614,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**313b**)

El Compuesto **313b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**313a**) (181 mg, 0,295 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (37,1 mg, 0,885 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**313b**) (40,0 mg, 23 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,90 (m, 3H), 7,90 – 7,80 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 1H), 5,69 – 5,57 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,75 – 3,61 (m, 2H), 3,61 – 3,50 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,29 – 3,09 (m, 2H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 586,2 (M+1); (ES-): 584,2 (M-1).

Esquema 324



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**324d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato (**324c**)

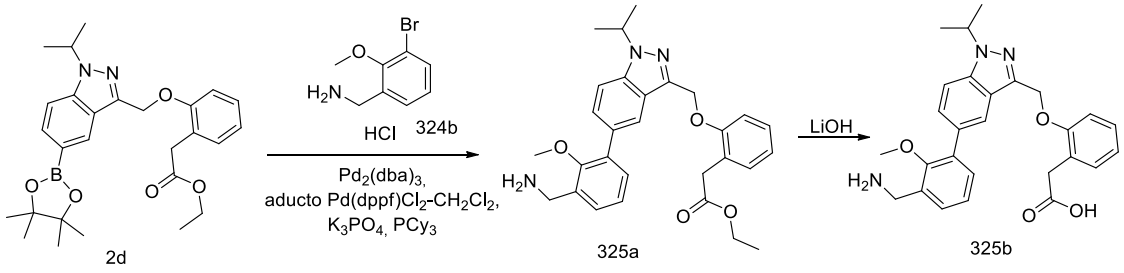
El Compuesto **324c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato (**229d**) (0,24 g, 0,515 mmol) en dioxano (18 mL) mediante el uso de clorhidrato de (3-bromo-2-metoxifenil)metanamina (**324b**) (0,195 g, 0,772 mmol), solución acuoso 4 M de K_3PO_4 (0,515 mL, 2,059 mmol), triciclohexilfosfina (0,043 g, 0,154 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,071 g, 0,077 mmol) y calentamiento a 115 °C durante 3 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AM etil 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato (**324c**) (166 mg, 68 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 476,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**324d**)

El Compuesto **324d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acetato (**324c**) (160 mg, 0,336 mmol) en THF (2 mL) y acetonitrilo (1 mL) mediante el uso de una solución 1N de hidróxido de litio monohidrato (1,009 mL, 1,009 mmol) y agitación durante 25 h a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-7-metoxibenzofuran-3-il)metoxi)fenil)acético (**324d**) (73 mg, 49 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,36 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,11 (s, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,13 (m, 5H), 6,92 (td, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,37 (s, 3H); MS (ES+): 448,1 (M+1); (ES-): 446,1 (M-1).

Esquema 325



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**325b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**325a**)

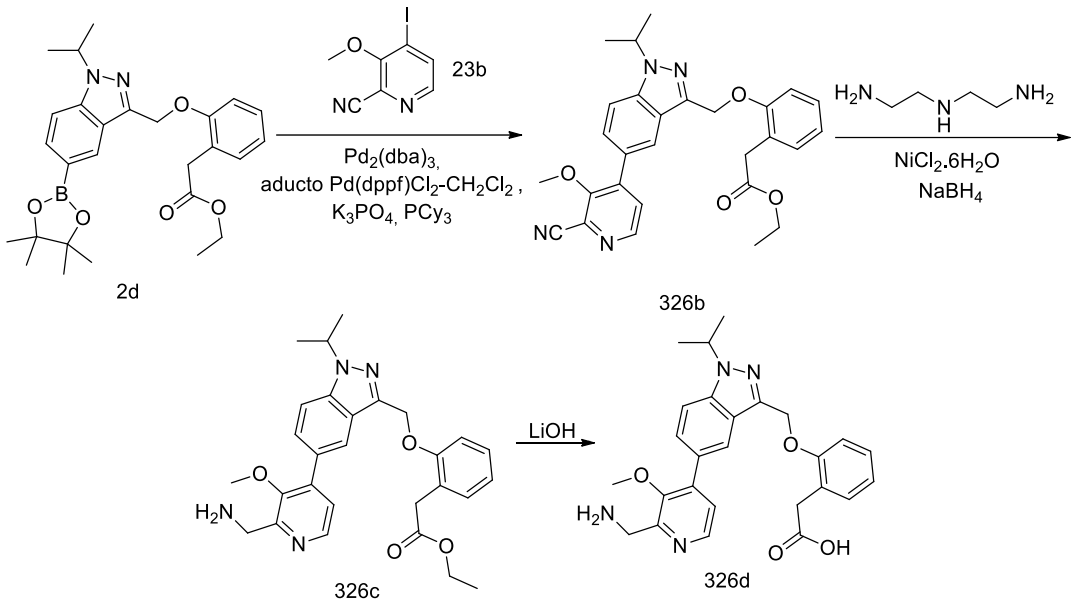
El Compuesto **325a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (200 mg, 0,418 mmol) en dioxano (2 mL) y THF (2 mL) mediante el uso de clorhidrato de (3-bromo-2-metoxifenil)metanamina (**324b**) (211 mg, 0,836 mmol), solución 2 M de K_3PO_4 (0,836 mL, 1,672 mmol), triciclohexilfosfina (23,45 mg, 0,084 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 mg, 0,042 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34,1 mg, 0,042 mmol) y calentamiento a 100 °C durante 2 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F etil 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**325a)** (150 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,12 – 4,95 (m, 1H), 3,83 – 3,81 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,72 – 3,62 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,86 – 0,75 (m, 3H); MS (ES+): 488,30 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**325b**)

El Compuesto **325b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**325a)** (150 mg, 0,308 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (77 mg, 1,846 mmol) en agua (1 mL) y agitación a RT durante 15 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)-2-metoxifenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**325b**) (55 mg, 39 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,33 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,97-6,86 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,11 - 4,95 (m, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 460,20 (M+1); (ES-): 458,20 (M-1).

Esquema 326



Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**326d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**326b**)

El Compuesto **326b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**2d**) (300 mg, 0,627 mmol) en dioxano (2 mL) y THF (2 mL) mediante el uso de 4-yodo-3-metoxipicolinonitrilo (**23b**) (196 mg, 0,753 mmol), solución acuosa 2 M de K_3PO_4 (1,254 mL, 2,508 mmol), triciclohexilfosfina (35,2 mg, 0,125 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (57,4 mg, 0,063 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (51,2 mg, 0,063 mmol) y calentamiento a 100 °C durante 2 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AC etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**326b**) (180 mg, 59 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,99 – 6,84 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,14 – 4,99 (m, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,80 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 485,20 (M+1); (ES-): 483,05 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**326c**)

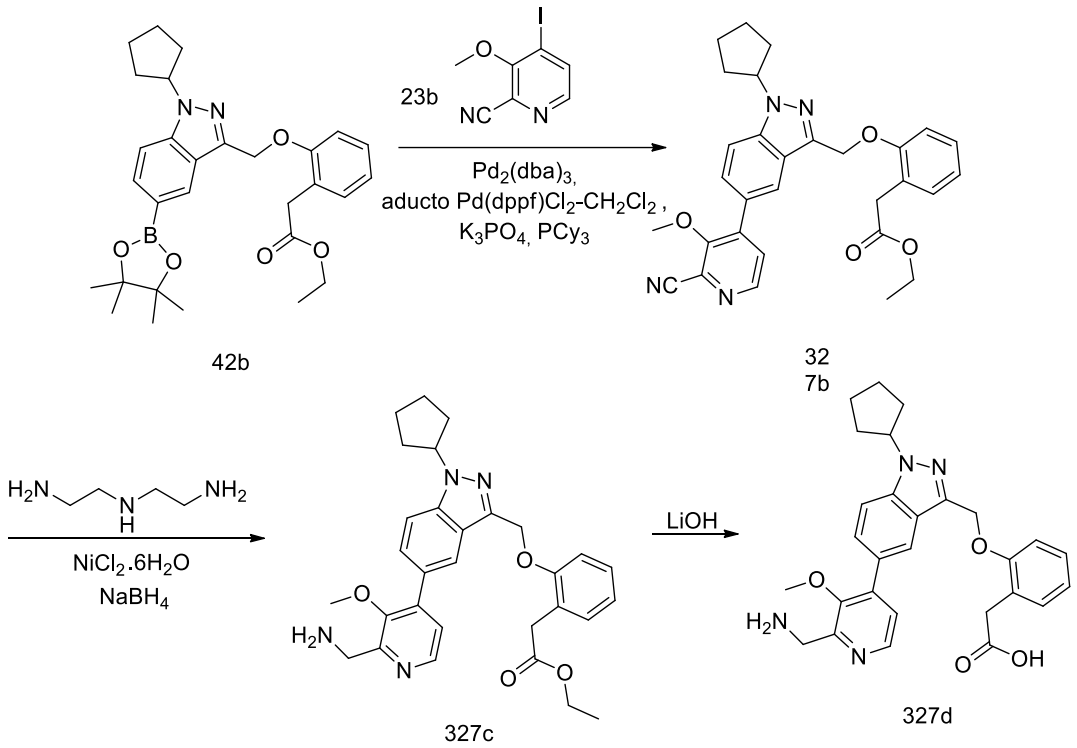
El Compuesto **326c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en esquema 287, a partir de etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-

indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**326b**) (180 mg, 0,371 mmol) en etanol anhidro (10 mL) mediante el uso de hexahidrato de cloruro de níquel(II) (22,07 mg, 0,093 mmol), borohidruro de sodio (42,2 mg, 1,114 mmol), N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,08 mL, 0,743 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BI etil 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**326c**) (60 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,05 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,67 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,78 (q, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+): 489,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**326d**)

El Compuesto **326d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**326c**) (60 mg, 0,123 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (30,9 mg, 0,737 mmol) en agua (1 mL) y agitación a RT durante 15 h. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante el uso de método G ácido 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**326d)** (25 mg, 44 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 - 8,29 (m, 3H, D_2O intercambiable), 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,14 - 4,98 (m, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 461,20 (M+1); (ES-): 459,20 (M-1).

Esquema 327



Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**327d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**327b**)

El Compuesto **327b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-ciclopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**42b**) (300 mg, 0,595 mmol) en dioxano (2 mL) y THF (2 mL) mediante el uso de 4-yodo-3-metoxipicolinonitrilo (**23b**) (186 mg, 0,714 mmol), solución acuosa 2 M de K_3PO_4 (1,189 mL, 2,379 mmol), triciclohexilfosfina (33,4 mg, 0,119 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (54,5 mg, 0,059 mmol)), aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (48,6 mg, 0,059 mmol) y calentamiento a 100 °C durante 2 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AC etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**327b**) (200 mg, 66 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,80 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,31 – 5,16 (m, 1H), 3,69 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,24 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 1,81 (m, 2H), 1,81 – 1,60 (m, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 511,20 (M+1); (ES-): 509,05 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-

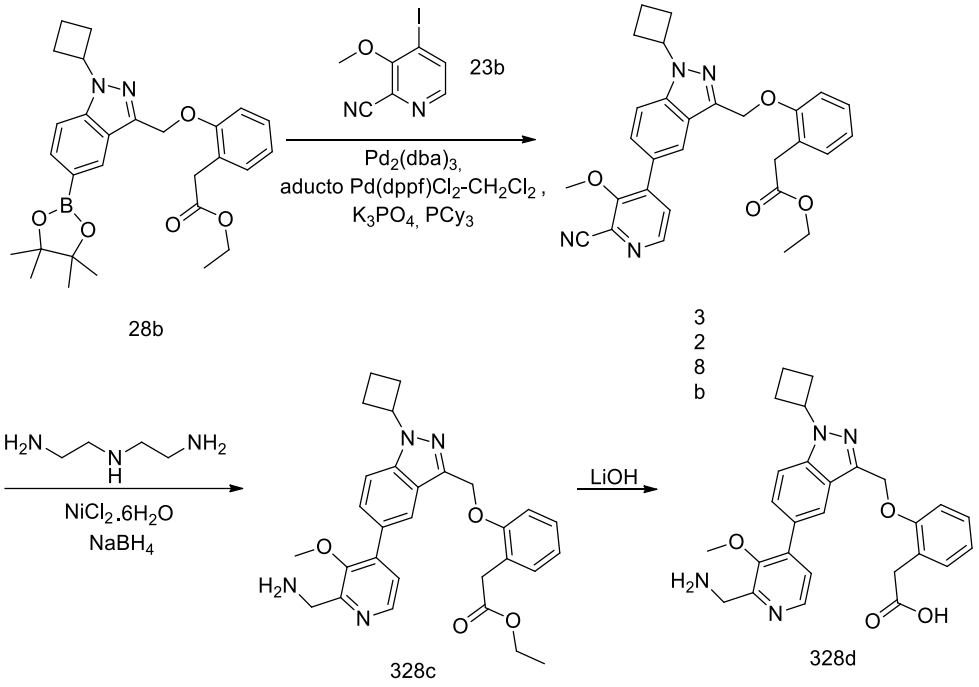
ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**327c**)

El Compuesto **327c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en esquema 287, a partir de etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**327b**) (200 mg, 0,392 mmol) en etanol anhidro (10 mL) mediante el uso de hexahidrato de cloruro de níquel(II) (23,28 mg, 0,098 mmol), borohidruro de sodio (44,5 mg, 1,175 mmol), N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (81 mg, 0,783 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BI etil 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**327c**) (60 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,29 – 5,15 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,67 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,22 – 2,11 (m, 2H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 515,30 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**327d**)

El Compuesto **327d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**327c**) (60 mg, 0,117 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) mediante el uso de una solución de hidrato de hidróxido de litio (29,4 mg, 0,7 mmol) en agua (1 mL) y agitación a RT durante 15 h. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante el uso de método G ácido 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclopentil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**327d**) (28 mg, 49 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,10 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,23(m, 2H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,29 - 5,16 (m, 1H), 4,33 - 4,27 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,24 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 2H), 1,80 – 1,66 (m, 2H); MS (ES+): 487,20 (M+1); (ES-): 485,20 (M-1).

Esquema 328



Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**328d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**328b**)

El Compuesto **328b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1-ciclobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**328a**) (500 mg, 1,02 mmol) en dioxano (3 mL) y THF (3 mL) mediante el uso de 4-yodo-3-metoxipicolinonitrilo (**326a**) (398 mg, 1,529 mmol), solución acuosa 2 M de K_3PO_4 (2,039 mL, 4,08 mmol), triciclohexilfosfina (57,2 mg, 0,204 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (93 mg, 0,102 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (83 mg, 0,102 mmol) y calentamiento a 100 °C durante 2 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AC etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**328b**) (350 mg, 69 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,90 – 7,80 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,43 – 5,27 (m, 1H), 3,68 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,77 – 2,58 (m, 2H), 2,50 – 2,42 (m, 2H), 1,97 – 1,82 (m, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 497,20 (M+1); (ES-): 495,05 (M-1).

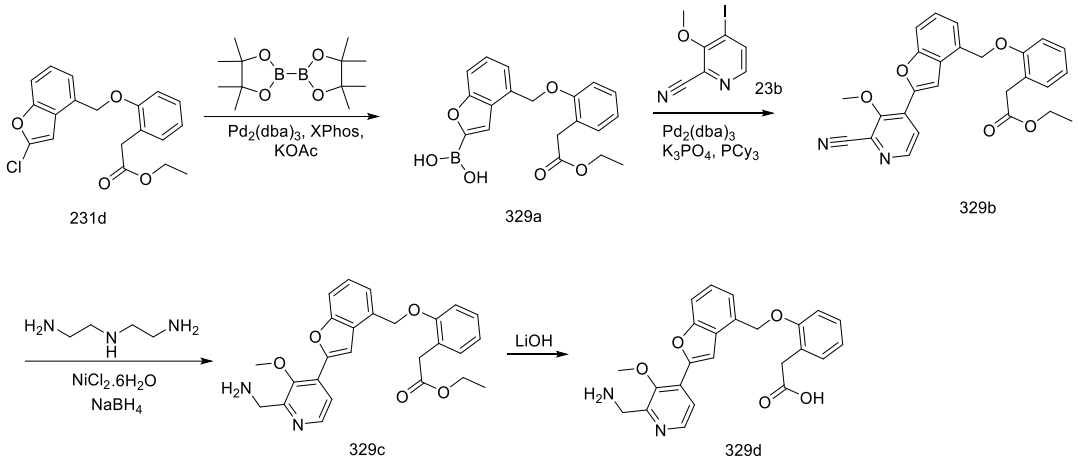
Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**328c)**

El Compuesto **328c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en esquema 287, a partir de etil 2-(2-((5-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**328b**) (350 mg, 0,705 mmol) en etanol anhidro (10 mL) mediante el uso de hexahidrato de cloruro de níquel(II) (41,9 mg, 0,176 mmol), borohidruro de sodio (80 mg, 2,115 mmol), N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (145 mg, 1,41 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BI etil 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**328c**) (100 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 501,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**328d**)

El Compuesto **328d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**328c**) (100 mg, 0,200 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) mediante el uso de una solución de hidrato de hidróxido de litio (50,3 mg, 1,199 mmol) en agua (1 mL) y agitación a RT durante 15 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G ácido 2-(2-((5-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)-1-ciclobutil-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**328d**) (35 mg, 37 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 – 8,45 (m, 2H, D_2O intercambiable), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,41 - 5,27 (m, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,76 – 2,58 (m, 2H), 2,58 – 2,51 (m, 2H), 2,01 – 1,80 (m, 2H); MS (ES+): 473,20 (M+1); (ES-): 471,20 (M-1); análisis calculado para $C_{27}H_{28}N_4O_4$.2,25HCl.2,75H_2O: C, 53,68; H, 5,97; N, 9,27; encontrado: C, 53,73; H, 5,79; N, 9,29.

Esquema 329



Preparación de ácido 2-(2-((2-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**329d**)

Etapa 1: Preparación de ácido (4-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-il)borónico (**329a**)

Una mezcla de etil 2-(2-((2-clorobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**231d**) (200 mg, 0,580 mmol), BISPIN (295 mg, 1,160 mmol), KOAc (228 mg, 2,320 mmol), X-Phos (55,3 mg, 0,116 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (53,1 mg, 0,058 mmol) en dioxano seco (10 mL) se calentó hasta 90 °C en argón durante 24 h. El solvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método BG para obtener ácido 4-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-ilborónico (**329a**) (205 mg, >99 % de rendimiento) como un aceite oscuro; MS (ES+): 377,1 (M+Na); (ES-): 389,0 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((2-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**329b**)

El Compuesto **329b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de ácido (4-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-il)borónico (**329a**) (205 mg, 0,579 mmol) en dioxano (6 mL) y 2Me-THF (3 mL) mediante el uso de 4-yodo-3-metoxipicolinonitrilo (**326a**) (176 mg, 0,677 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (106 mg, 0,116 mmol), fosfato tripotásico (4M acuoso, 0,579 mL, 2,315 mmol), triciclohexilfosfina (64,9 mg, 0,232 mmol) y calentamiento a 115 °C durante 4,5 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso de método AQ etil 2-(2-((2-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**329b**) (100 mg, 39,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 443,1 (M+H).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((2-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**329c**)

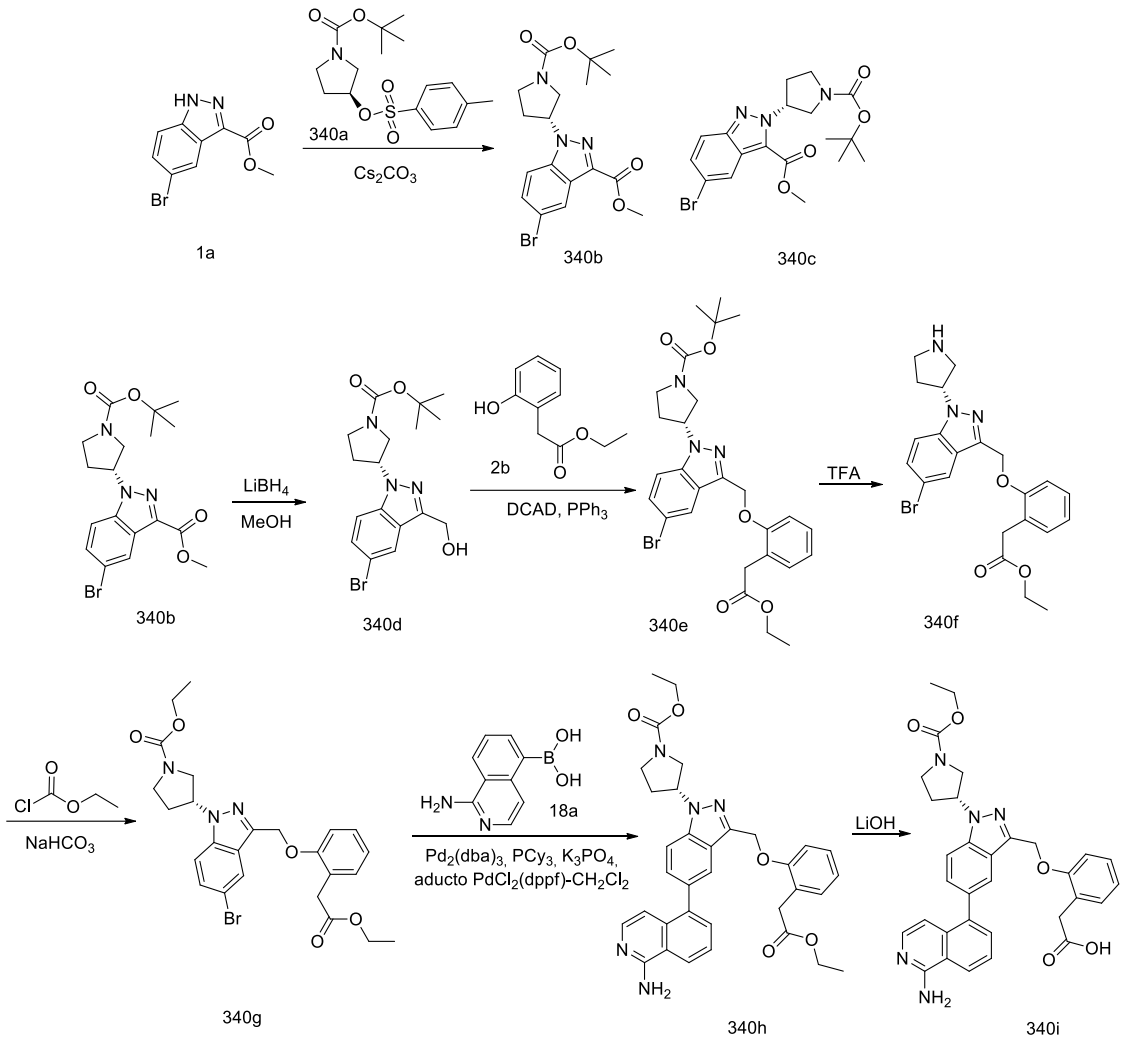
El Compuesto **329c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en

esquema 287, a partir de etil 2-(2-((2-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**329b**) (100 mg, 0,226 mmol) en metanol anhidro (10 mL) mediante el uso de hexahidrato de cloruro de níquel(II) (21,49 mg, 0,090 mmol), borohidruro de sodio (90 mg, 2,379 mmol), N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,073 mL, 0,678 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BP etil 2-(2-((2-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**329c**) (51 mg, 51 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 447,2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((2-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**329d**)

El Compuesto **329d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((2-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acetato (**329c**) (51 mg, 0,114 mmol) en MeOH/THF (3 mL cada uno) mediante el uso de una solución de hidróxido de litio monohidrato (40 mg, 0,953 mmol) en agua (2 mL) y agitación a RT durante 5 h. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante el uso del método G ácido 2-(2-((2-(2-(aminometil)-3-metoxipiridin-4-il)benzofuran-4-il)metoxi)fenil)acético (**329d**) (42 mg, 88 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 – 8,43 (m, 4H, 3H D_2O intercambiable), 7,95 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,42 (m, 2H), 7,33 – 7,15 (m, 3H), 6,93 (td, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,41 - 4,28 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 419,10 (M+1); MS (ES-): 417,10 (M-1).

Esquema 340



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**340i**)

Etapa 1: Preparación de (R)-metil 5-bromo-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato (**340b**) y (R)-metil 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato (**340c**)

El Compuesto **340b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 86, a partir de metil 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato (**1a**) (23,16 g, 91 mmol) en DMF (20 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (59,2 g, 182 mmol), (*S*)-*ter*-butil 3-(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato (**340a**) (31 g, 91 mmol; CAS N.° 371240-55-0) y agitación a 80 °C durante 2 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AL (R)-metil 5-bromo-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato (**340b**) (13,8 g, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco y (R)-metil 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato (**340c**) (3,2 g, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 446,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (R)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340d**)

El Compuesto **340d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 119, a partir de (R)-metil 5-bromo-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato (**340b**) (13,5 g, 31,8 mmol) en THF (250 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (solución de THF 2 M, 15,91 mL, 31,8 mmol) y MeOH (3,22 mL, 80 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BQ (R)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340d**) (9,8 g, 78 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 418,1 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (R)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340e**)

El Compuesto **340e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (R)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340d**) (1,5 g, 3,79 mmol) en DCM (25 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (0,819 g, 4,54 mmol), PPh_3 (1,092 g, 4,16 mmol) y una solución de DCAD (1,529 g, 4,16 mmol) en DCM (5 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BR (R)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340e**) (1,1 g, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 558,1 (M+1).

Etapa 4: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**340f**)

El Compuesto **340f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 9, a partir de (R)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340e**) (1 g, 1,791 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de TFA (1,380 mL, 17,91 mmol) y agitación a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se neutralizó con bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera (50 mL), se secó y se concentró al vacío para obtener (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**340f**) (742 mg, 90 % de rendimiento) y se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 458,1 (M+1).

Etapa 5: Preparación de (R)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340g**)

El Compuesto **340g** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de

(R)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**340f**) (905 mg, 1,974 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (0,249 g, 2,96 mmol) y carbonocloridato de etilo (0,321 g, 2,96 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el método J (R)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340g**) (743 mg, 71 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 530,1 (M+1).

Etapa 6: Preparación de (R)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi) metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340h**)

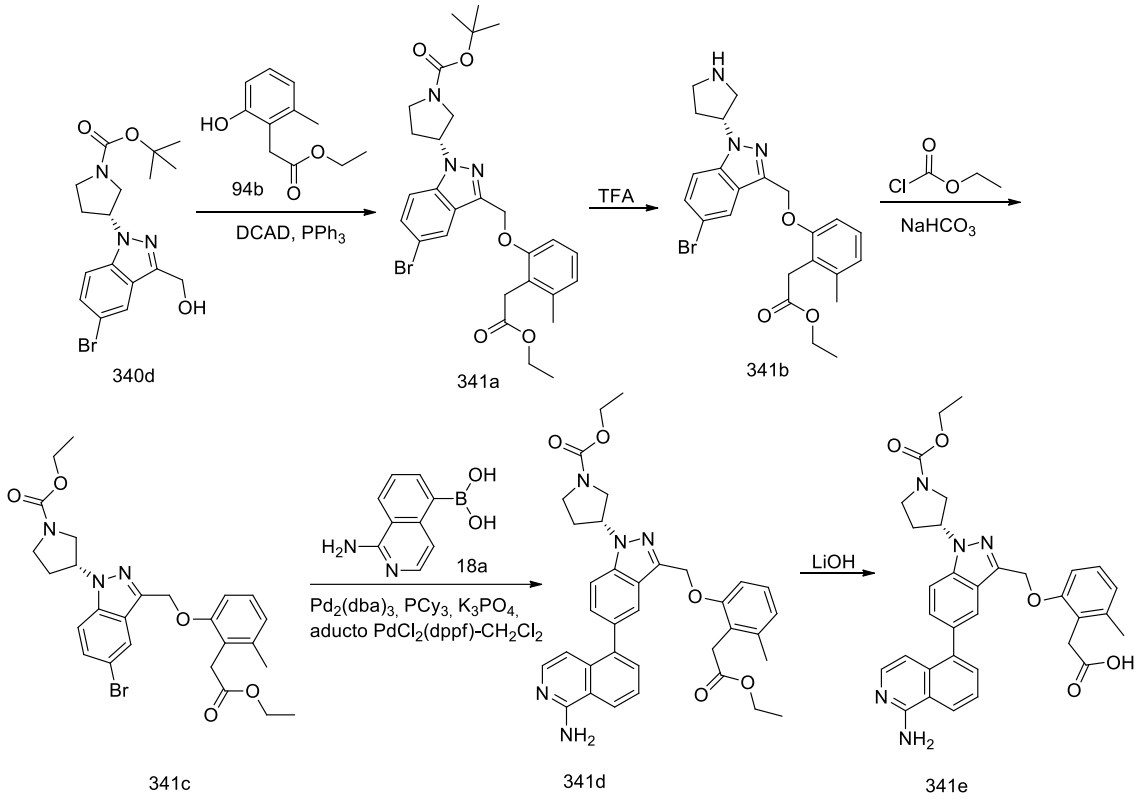
El Compuesto **340h** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340g**) (200 mg, 0,377 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-5-ilborónico (**18a**) (92 mg, 0,490 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 754 µl, 1,508 mmol), PCy_3 (21,15 mg, 0,075 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34,5 mg, 0,038 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (30,8 mg, 0,038 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340h**) (142 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 594,3 (M+1).

Etapa 7: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**340i**)

El Compuesto **340i** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340h**) (140 mg, 0,236 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (29,7 mg, 0,707 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**340i**) (46,0 mg, 35 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,79 (m, 4H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 5,59 – 5,53 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,10 – 4,04 (m, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 1H), 3,77 – 3,65 (m, 1H), 3,68 – 3,62

(m, 1H), 3,57 – 3,51 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,49 – 2,39 (m, 2H), 1,28 – 1.13 (m, 3H); MS (ES+): 566,3 (M+1); (ES-): 564.3 (M-1); rotación óptica: +11,852 [0,135, MeOH].

Esquema 341



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**341e**)

Etapa 1: Preparación de (R)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**341a**)

El Compuesto **341a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (R)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340d**) (1,5 g, 3,79 mmol) en DCM (25 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato (**94b**) (0,882 g, 4,54 mmol), PPh_3 (1,092 g, 4,16 mmol) y una solución de DCAD (1,529 g, 4,16 mmol) en DCM (5 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BR (R)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**341a**) (1,41 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 572,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**341b**)

El Compuesto **341b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en

la etapa 4 del esquema 9, a partir de (R)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**341a**) (1,31 g, 2,288 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de TFA (1,763 mL, 22,88 mmol) y agitación a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera (50 mL), se secó y se concentró para obtener (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**341b**) (1,02 g, 94 % de rendimiento) y se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 472,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (R)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**341c**)

El Compuesto **341c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de

(R)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**341b**) (1,01 g, 2,138 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (0,269 g, 3,21 mmol) y carbonocloridato de etilo (0,348 g, 3,21 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el método J (R)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**341c**) (841 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 544,2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de (R)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**341d**)

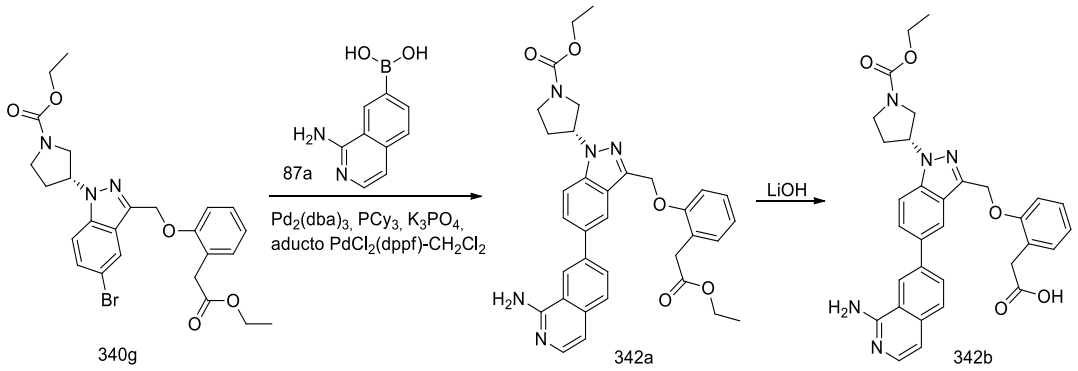
El Compuesto **341d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**341c**) (200 mg, 0,367 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-5-ilborónico (**18a**) (90 mg, 0,478 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 735 µl, 1,469 mmol), PCy_3 (20,60 mg, 0,073 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (33,6 mg, 0,037 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (30,0 mg, 0,037 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**341d**) (141 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**341e**)

El Compuesto **341e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**341d**) (135 mg, 0,222 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (28,0 mg, 0,666 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**341e**) (63,6 mg, 49 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,80 (m, 4H), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 1H), 5,60 – 5,52 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,12 – 4,02 (m, 2H), 3,93 – 3,87 (m, 1H), 3,76 – 3,60 (m, 2H), 3,60- 3,46 (m, 3H), 2,47 – 2,32 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,32 - 1,09 (m, 3H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1); rotación óptica: +10,286 [0,175, MeOH].

Esquema 342



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**342b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**342a**)

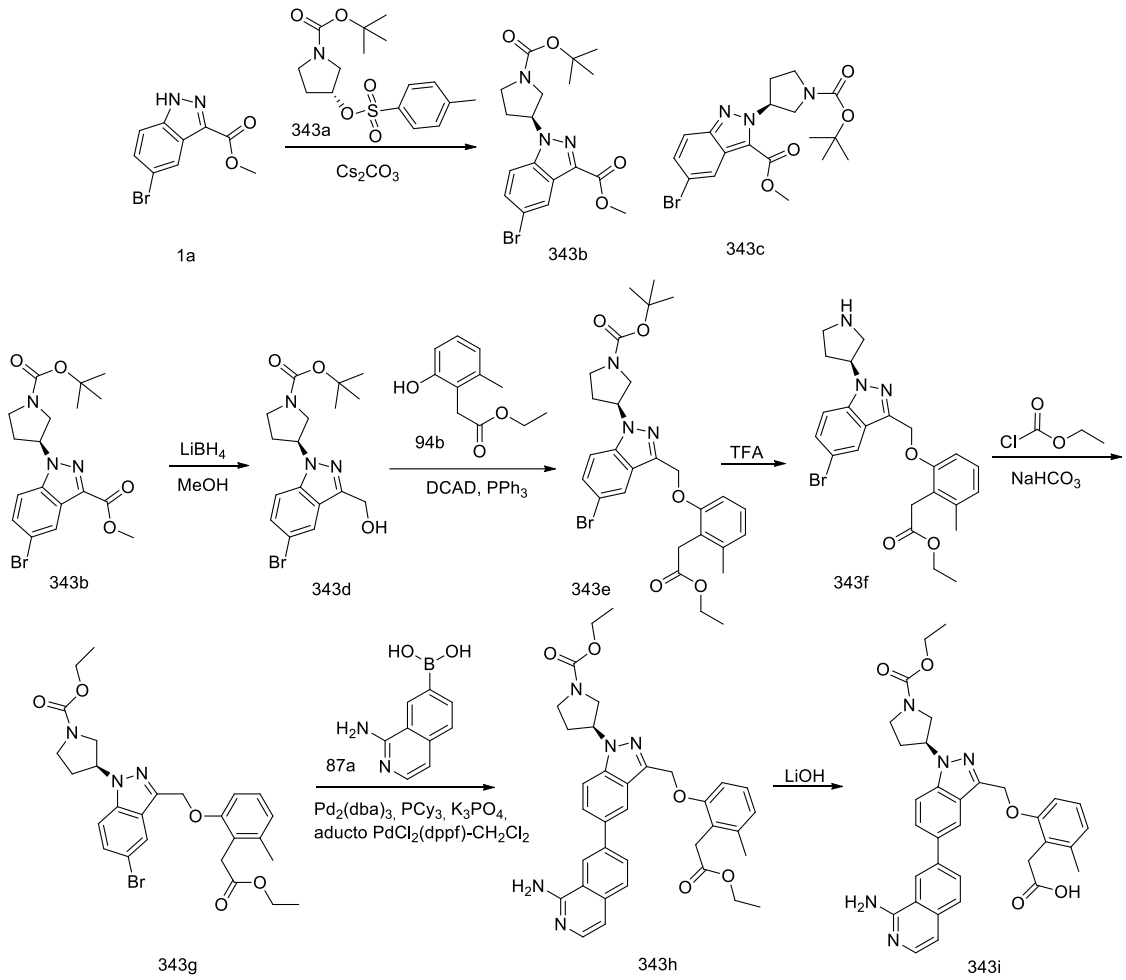
El Compuesto **342a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (*R*)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**340g**) (200 mg, 0,377 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (92 mg, 0,49 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4 M, 377 µl, 1,508 mmol), PCy_3 (21 mg, 0,075 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (35 mg, 0,038 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (31 mg, 0,038 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**342a**) (118 mg,

53 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 594,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**342b**)

El Compuesto **342b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**342a**) (115 mg, 0,194 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (24,38 mg, 0,581 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**342b**) (34,7 mg, 32 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,03 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,08 – 7,99 (m, 2H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,61 – 5,50 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,94 – 3,81 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 3,60 - 3,46 (m, 3H), 2,48 – 2,31 (m, 2H), 1,29 – 1,12 (m, 3H); MS (ES+): 566,3 (M+1); (ES-): 564,3 (M-1); rotación óptica: -13,846 [0,130, MeOH].

Esquema 343



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**343i**)

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 5-bromo-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato (**343b**) y (S)-metil 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato (**343c**)

El Compuesto **343b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 86, a partir de metil 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato (**1a**) (27,9 g, 110 mmol) en DMF (150 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (71,4 g, 219 mmol), (R)-*ter*-butil 3-(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato (**343a**) (37,4 g, 110 mmol; CAS N.° 139986-03-1) y agitación a 80 °C durante 2 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AL (S)-metil 5-bromo-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato (**343b**) (14,7 g, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 446,1 (M+Na), y (S)-metil 5-bromo-2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2H-indazol-3-carboxilato (**343c**) (4,3 g, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 446,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-

il)pirrolidin-1-carboxilato (**343d**)

El Compuesto **343d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 119, a partir de (S)-metil 5-bromo-1-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxilato (**343b**) (14,7 g, 34,6 mmol) en THF (250 mL) mediante el uso de $LiBH_4$ (solución de THF 2 M, 17,32 mL, 34,6 mmol) y MeOH (3,5 mL, 87 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BQ (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343d**) (10,3 g, 75 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 418,1 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343e**)

El Compuesto **343e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343d**) (1,5 g, 3,79 mmol) en DCM (25 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato (**94b**) (0,882 g, 4,54 mmol), PPh_3 (1,092 g, 4,16 mmol) y una solución de DCAD (1,529 g, 4,16 mmol) en DCM (5 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BR (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343e**) (1,32 g, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 572,2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de (S)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**343f**)

El Compuesto **343f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 9, a partir de (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343e**) (1,31 g, 2,288 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de TFA (1,763 mL, 22,88 mmol) y agitación a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera (50 mL), se secó y se concentró para obtener (S)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**343f**) (1,06 g, 98 % de rendimiento) y se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 472,2 (M+1).

Etapa 5: Preparación de (S)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343g**)

El Compuesto **343g** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de

(S)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**343f**) (740 g, 1,567 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (197 g, 2,35 mmol) y carbonocloridato de etilo (213 g, 2,35 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el método J (S)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343g**) (710 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 544,1 (M+1).

Etapa 6: Preparación de (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343h**)

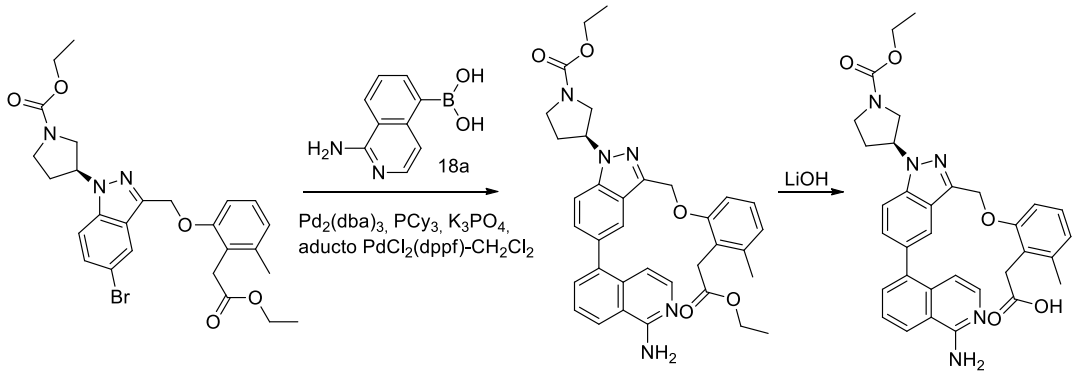
El Compuesto **343h** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (S)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343g**) (200 mg, 0,367 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (90 mg, 0,478 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4 M, 367 µl, 1,469 mmol), PCy_3 (20,60 mg, 0,073 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (33,6 mg, 0,037 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (30,0 mg, 0,037 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343h**) (101 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 7: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**343i**)

El Compuesto **343i** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343h**) (120 mg, 0,202 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (25,4 mg, 0,606 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**343i**) (20,2 mg, 22 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,07 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,08 – 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 6,85 – 6,77 (m, 1H), 5,65 – 5,49 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,97 – 3,81 (m, 1H), 3,75 – 3,63 (m,

2H), 3,58 (s, 2H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,29 – 1,12 (m, 3H); MS (ES+): 580,2 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1); rotación óptica: -3,636 [0,055, MeOH].

Esquema 344



343g 344a 344b

Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**344b**)

Etapa 1: Preparación de etil (S)-3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**344a**)

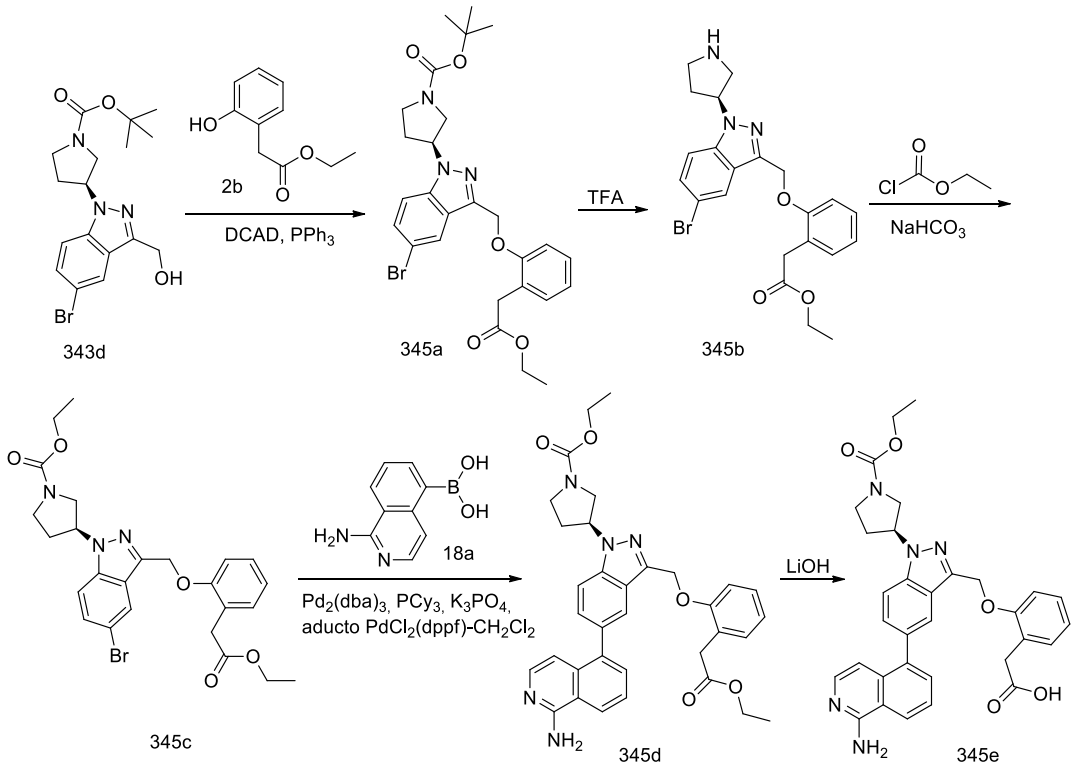
El compuesto **344a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (S)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343g**) (200 mg, 0,367 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación: 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (90 mg, 0,478 mmol), K_3PO_4 (2 M solución acuosa, 735 µl, 1,469 mmol), PCy_3 (21 mg, 0,073 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34 mg, 0,037 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (30 mg, 0,037 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE etil (S)-3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**344a**) (98 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**344b**)

El Compuesto **344b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil (S)-3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de etilo (**344a**) (95 mg, 0,156 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (19,68 mg, 0,469 mmol) en agua (1 mL) se agitó toda la noche a temperatura ambiente para obtener, después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**344b**) (21,3 mg, 24 % de rendimiento), sal de HCl, como

un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,97 (s, 1H, D_2O intercambiable) 8,99 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,97 – 7,80 (m, 4H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,82 – 6,74 (m, 1H), 5,63 – 5,48 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,15 – 4,00 (m, 2H), 3,98 – 3,82 (m, 1H), 3,77 – 3,61 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,47 – 2,34 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,26 – 1,10 (m, 3H); MS (ES+): 580,3 (M+1); rotación óptica: -8,00 [0,05, MeOH].

Esquema 345



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**345e**)

Etapa 1: Preparación de (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**345a**)

El compuesto **345a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butil (**343d**) (1,5 g, 3,79 mmol) en DCM (25 mL) mediante el uso de 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (0,819 g, 4,54 mmol), PPh_3 (1,092 g, 4,16 mmol) y una solución de DCAD (1,529 g, 4,16 mmol) en DCM (5 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BT, (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**345a**) (1,2 g, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 558,2

(M+1).

Etapa 2: Preparación de (S)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**345b**)

El Compuesto **345b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 9, a partir de (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**345a**) (1,2 g, 2,153 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de TFA (1,658 mL, 21,53 mmol) y agitación a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se neutralizó con bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera (50 mL), se secó y se concentró al vacío para obtener (S)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**345b**) (947 mg, 96 % de rendimiento) y se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 458,1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**345c**)

El Compuesto **345c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de(S)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato (**345b**) (730 mg, 1,593 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (201 g, 2,389 mmol) y carbonocloridato de etilo (216 µl, 2,389 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el método J (S)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**345c**) (743 mg, 88 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 530,1 (M+1).

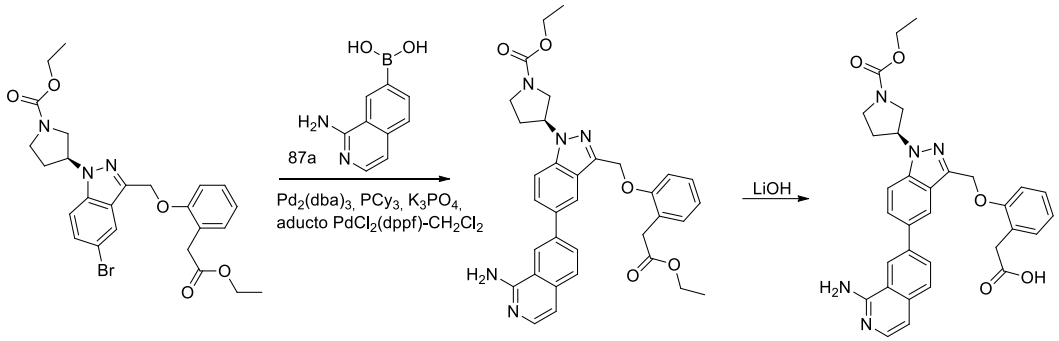
Etapa 4: Preparación de (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**345d**)

El Compuesto **345d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (S)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**345c**) (200 mg, 0,377 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-5-ilborónico (**18a**) (92 mg, 0,49 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 754 µl, 1,508 mmol), PCy_3 (21,15 mg, 0,075 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34,5 mg, 0,038 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (30,8 mg, 0,038 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**345d**) (114 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 594,3 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**345e**)

El Compuesto **345e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)lfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**345d**) (110 mg, 0,185 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (23,32 mg, 0,556 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**345e**) (31,3 mg, 30 % de rendimiento), sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,03 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 – 7,78 (m, 4H), 7,62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8.6, 1,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 5,61 – 5,51 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,13 – 3,98 (m, 2H), 3,94 – 3,83 (m, 1H), 3,76 – 3,60 (m, 2H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,48 – 2,34 (m, 2H), 1,31 – 1,07 (m, 3H); MS (ES+): 566,2 (M+1); (ES-): 564,2 (M+1); rotación óptica: -14,118 [0,085, MeOH].

Esquema 346



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5--(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**346b**)

Etapa 1: Preparación de (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**346a**)

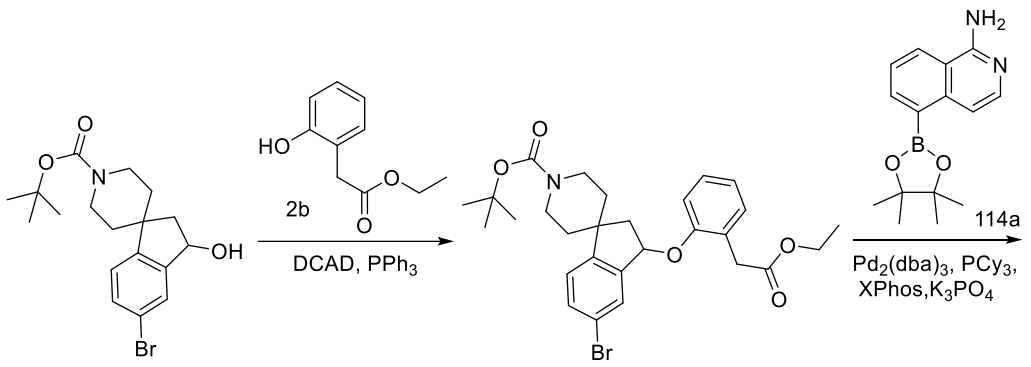
El Compuesto **346a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (S)-etil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**345a**) (200 mg, 0,377 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (92 mg, 0,49 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4 M, 377 µl, 1,508 mmol), PCy_3 (21,15 mg, 0,075 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34,5 mg, 0,038 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-

CH_2Cl_2 (30,8 mg, 0,038 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**346a**) (121 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 594,3 (M+1).

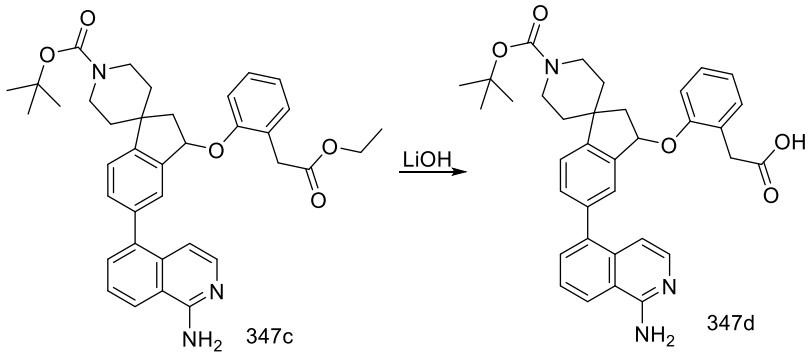
Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5--(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**346b**)

El Compuesto **346b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**346a**) (120 mg, 0,202 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (25,4 mg, 0,606 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**346b**) (25,4 mg, 22 % de rendimiento), sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 5,63 – 5,52 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,97 – 3,84 (m, 1H), 3,75 – 3,61 (m, 2H), 3,60 - 3,46 (m, 3H), 2,47 – 2,29 (m, 2H), 1,27 – 1,15 (m, 3H); MS (ES+): 566,2 (M+1); (ES-): 564,2 (M+1); rotación óptica: -7,41 [0,135, MeOH].

Esquema 347



347a 347b



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(*ter*butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**347d**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**347b**)

El Compuesto **347b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de *ter*-butil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato (**347a**) (814 mg, 2,129 mmol; CAS N.ºº2660312-83-2) en DCM) (100 mL) mediante PPh_3 (670 mg, 2,56 mmol), etil 2-(2-hidroxilfenil)acetato (**2b**) (460 mg, 2,56 mmol) y una solución de DCAD (938 mg, 2,56 mmol) en DCM (60 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BS, *ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato (**347b**) (540 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 566,1 y 568,2 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**347c**)

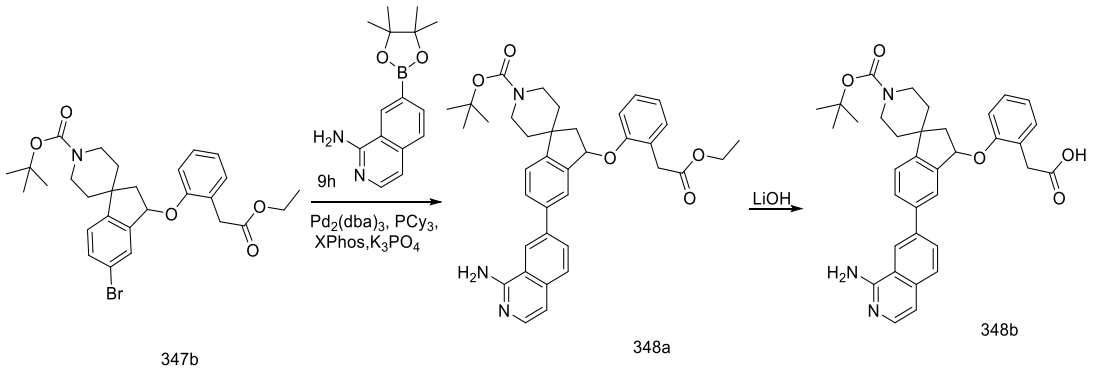
El compuesto **347c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de-*ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**347b**) (130 mg, 0,239 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL, 3:1) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (129 mg, 0,478 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 159 µl, 0,478 mmol), PCy_3 (26,8 mg, 0,096 mmol), XPhos (11,38 mg, 0,024 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (43,7 mg, 0,048 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, *ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**347c**) (85 mg, 59 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(*ter*butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**347d**)

El compuesto **347d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de *ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**347c**) (85 mg, 0,140 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (17,15 mg, 0,716 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(terc-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**347d**) (67 mg, 48 % de rendimiento), sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ13,43 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,18 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,00 – 6,85 (m, 2H), 5,94 (dd, *J* = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 4,09 – 3,90 (m, 2H), 3,45 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 3,14 – 2,86 (m, 2H), 2,80 (dd, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,10 (dd, *J* = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 1,92 (td, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,64 – 1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1).

Esquema 348



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(*ter*-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4”-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**348b**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-

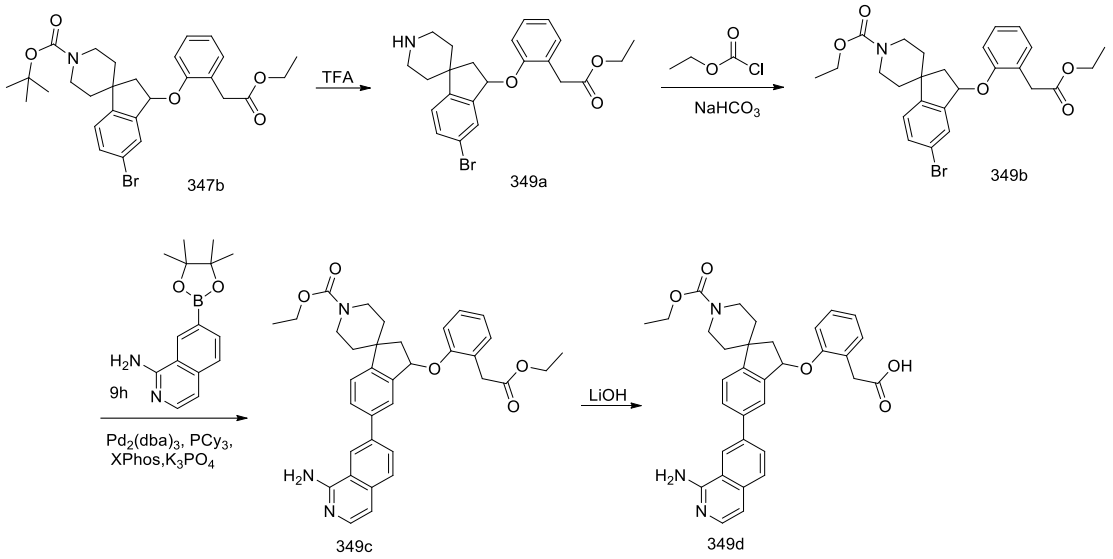
oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**348a**)

El compuesto **348a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de *ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**347b**) (130 mg, 0,239 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL, 3:1) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (129 mg, 0,478 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 159 µl, 0,478 mmol), PCy_3 (27 mg, 0,096 mmol), XPhos (11,38 mg, 0,024 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (44 mg, 0,048 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, *ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**348a**) (101 mg, 69,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'- (*ter*-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4”-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**348b**)

El compuesto **348b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de *ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**348a**) (101 mg, 0,166 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (17,15 mg, 0,716 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, -2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1”-(*ter* -butoxicarbonil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**348b**) (51 mg, 37 % de rendimiento), sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 – 8,87 (m, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 1H), 5,95 (dd, *J* = 6,8, 4,2 Hz, 1H), 4,10 – 3,88 (m, 2H), 3,48 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 3,12 – 2,82 (m, 2H), 2,75 (dd, *J* = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 2,08 (dd, *J* = 13,8, 4,3 Hz, 1H), 1,94 – 1,72 (m, 2H), 1,67 – 1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,3 (M-1).

Esquema 349



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**349d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**349a**).

El compuesto **349a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 9, a partir de *ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**347b**) (350 mg, 0,643 mmol) en DCM (5 mL) mediante el uso de TFA (495 µl, 6,43 mmol) y con agitación a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**349a**) (270 mg, 95 % de rendimiento) y se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 444,1 y 446,1 (M+1); (ES-): 442,0 y 444,1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**349b**)

El compuesto **349b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de una solución de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**349a**) (260 mg, 0,585 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (1463 µl, 2,93 mmol) y clorhidrato de carbono de etilo (95 mg, 0,878 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**349b**) (147 mg, 49 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 516,1 y 518,1 (M+1), 538,1 y 540,1 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de etil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-

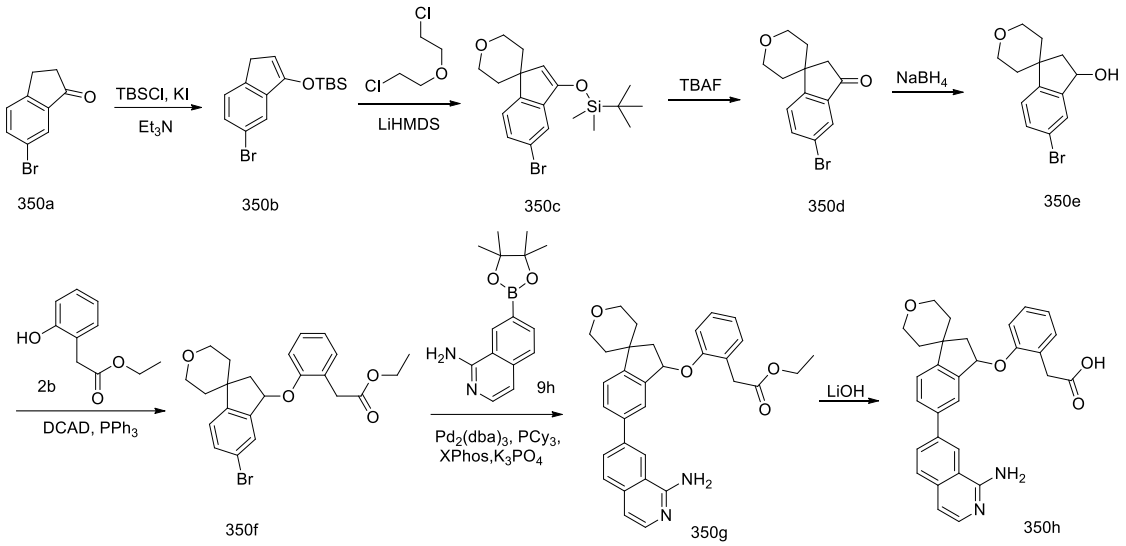
oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**349c**)

El compuesto **349c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato (**349b**) (147 mg, 0,285 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (154 mg, 0,569 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3M, 190 µl, 0,569 mmol), PCy_3 (31,9 mg, 0,114 mmol), XPhos (13,57 mg, 0,028 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (52,1 mg, 0,057 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, etil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]-1”-carboxilato (**349c**) (77 mg, 47 % de rendimiento), como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,25 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,91 (s, 1H), 8,36 – 8,24 (m, 1H), 8,10 – 7,99 (m, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,7 hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,15 (m, 4H), 6,95 (ddd, *J* = 7,8, 5,4, 3,0 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,15 – 3,93 (m, 4H), 3,86 – 3,68 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,18 – 2,85 (m, 2H), 2,85 – 2,70 (m, 1H), 2,12 – 1,72 (m, 3H), 1,59 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,82 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**349d**)

El compuesto **349d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de etilo (**349c**) (50 mg, 0,086 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (6,20 mg, 0,259 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-dihidropiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**349d**) (35 mg, 74 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,27 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,08 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,17 (m, 4H), 7,02 – 6,88 (m, 1H), 6,02 – 5,87 (m, 1H), 4,15 – 3,93 (m, 4H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 3,18 – 2,82 (m, 2H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,10 (dd, *J* = 13,8, 4,1 Hz, 1H), 1,97 – 1,74 (m, 2H), 1,71 – 1,48 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 552,3 (M+1); (ES-): 550,3 (M-1).

Esquema 350



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)fenil)acético (**350h**)

Etapa 1: Preparación de ((5-bromo-1H-inden-3-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**350b**)

A una solución de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (10 g, 47,4 mmol; CAS N.° 14548-39-1) en MeCN (100 mL) a temperatura ambiente se agregó trietilamina (6,60 mL, 47,4 mmol) seguida de KI (7,87 g, 47,4 mmol) y se agitó durante 10 minutos. A esta mezcla se agregó TBS-Cl (7,14 g, 47,4 mmol) y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se purificó mediante cromatografía mediante el Método A, para obtener ((5-bromo-1H-inden-3-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (8,2 g, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ME (ES+): 325,1 y 327,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ((5-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**350c**)

A una solución de ((5-bromo-1H-inden-3-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**350b**) (4 g, 12,30 mmol) en THF anhidro (25 mL) a -78 °C se agregó LiHMDS (1,0 M en THF) (30,7 mL, 30,7 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A la mezcla se agregó una solución de 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)etano (2,11 g, 14,75 mmol) en THF anhidro (2 mL), se dejó calentar a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 8 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método J para obtener ((5-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**350c**) (1,9 g, 39 % de

rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 395,1 y 397,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 5-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3(2H)-ona (**350d**)

A una solución de ((5-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano **(350c**) (1,9 g, 4,81 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agregó TBAF (7,21 mL, 7,21 mmol) y se agitó a RT durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH4Cl saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método I para obtener 5-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3(2H)-ona (**350d**) (1,01 g, 75 % de rendimiento) como sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 3,96 – 3,82 (m, 2H), 3,48 (td, *J* = 12,2, 1,9 Hz, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,03 (td, *J* = 12,9, 4,7 Hz, 2H), 1,49 – 1,37 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de 5-bromo-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3-ol (**350e**)

El compuesto **350e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 205, a partir de 5-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3(2H)-ona (**350d**) (1 g, 3, 56 mmol) en MeOH anhidro (20 mL) mediante borohidruro sódico (0,202 g, 5,34 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método I, 5-bromo-2,2',3,3',5',6'-hexahidrospiro[indeno-1,4'-pirano]-3-ol (**350e**) (1,01 g, > 99 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,46 - 5, 31 (m, 1H), 5,09 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 2H), 3,65 - 3,42 (m, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 1H), 1,83 - 1,63 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,33 - 1,24 (m, 1H).

Etapa 5: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo--2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4”-pirano]-3-il)oxi)fenil)acetato (**350f**)

El compuesto **350f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 5-bromo-2,2',3,3',5',6'-hexahidro[indeno-1,4'-pirano]-3-ol (**350e**) (500 mg, 1,766 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (556 mg, 2,119 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (382 mg, 2,119 mmol) y una disolución de DCAD (778 mg, 2,119 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BS, etil 2-(2-((5-bromo-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)fenil)acetato (**350f**) (242,3 mg, 31 % de rendimiento) como aceite claro; MS (ES+): 445,1 y 447,1 (M+1); (ES-): 443,2 y 445,1 (M-1).

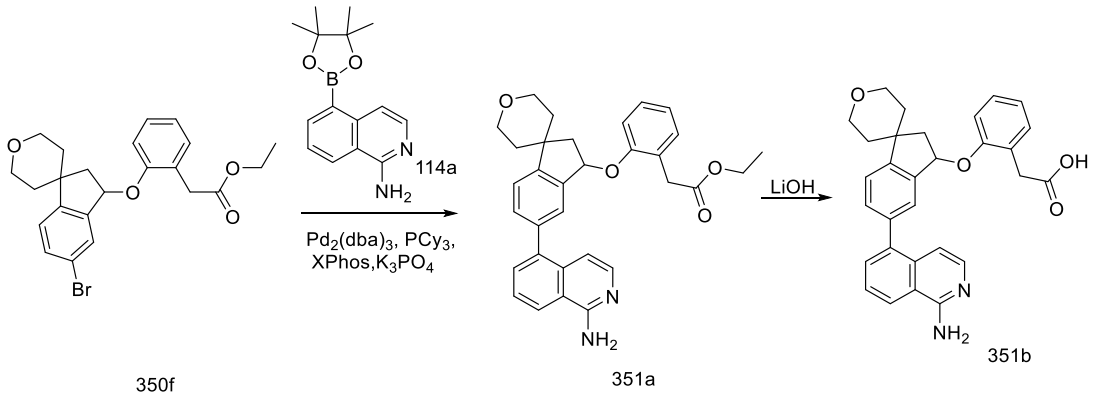
Etapa 6: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)fenil)acetato (**350g**)

El compuesto **350g** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2,2',3,3',5',6'-hexahidrospiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)fenil)acetato (**350f**) (120 mg, 0. 269 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (146 mg, 0,539 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 180 µl, 0,539 mmol), PCy_3 (30,2 mg, 0,108 mmol), XPhos (25,7 mg, 0,054 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (49,3 mg, 0,054 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil -2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3-il)oxi)fenil)acetato (**350g**) (45 mg, 33 % rendimiento) como un aceite claro; MS (ES+): 509,3 (M+1).

Etapa 7: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)fenil)acético (**350h**)

El compuesto **398d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)fenil)acetato (**350g**) (45 mg, 0,088 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (19,36 mg, 0,808 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidrospiro[indeno-1,4'-pirano]-3-il)oxi)fenil)acético (**350h**) (40 mg, 31 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,90 (d, *J* = 1,7 hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,00 – 6,88 (m, 1H), 5,99 – 5,89 (m, 1H), 3,98 – 3,79 (m, 2H), 3,68 – 3,56 (m, 1H), 3,54 – 3,42 (m, 3H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,18 – 1,87 (m, 3H), 1,62 – 1,39 (m, 2H); MS (ES+): 481,2 (M+1); (ES-): 479,3 (M-1).

Esquema 351



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3-il)oxi)fenil)acético (**351b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidro[indeno-1,4'-piran]-3-il)fenil)acetato (**351a**).

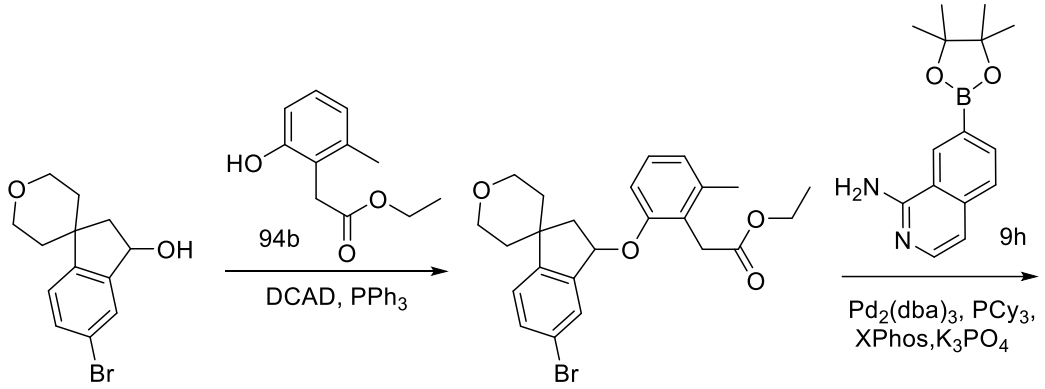
El compuesto **351a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil a partir de 2-(2-((5-bromo-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3-il)oxi)fenil)acetato (**350f**) (120 mg, 0,269 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (146 mg, 0,539 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3M, 180 µl, 0,539 mmol), PCy_3 (30,2 mg, 0,108 mmol), XPhos (25,7 mg, 0,054 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (49,3 mg, 0,054 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidrodrospiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)fenil)acetato (**351a**) (91 mg, 66 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 – 7,80 (m, 2H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,96 – 6,84 (m, 1H), 5,99 – 5,91 (m, 1H), 3,96 – 3,82 (m, 2H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 2H), 3,56 – 3,45 (m, 3H), 2,94 – 2,81 (m, 1H), 2,17 – 2,03 (m, 2H), 2,02 – 1,86 (m, 1H), 1,53 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 509,2 (M+1).

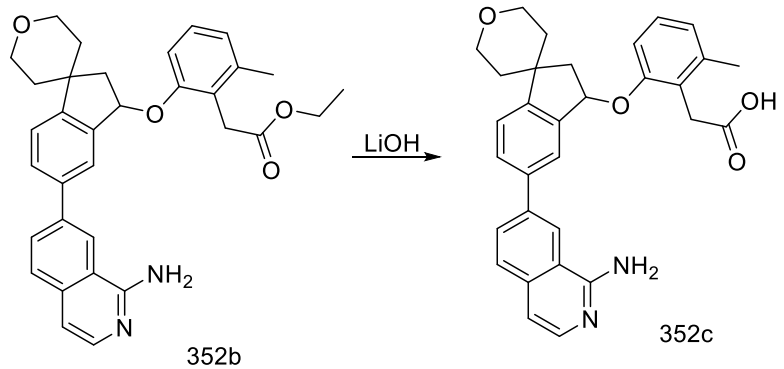
Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3-il)oxi)fenil)acético (**351b**)

El compuesto **351b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)fenil)acetato (**351a**) (91 mg, 0,179 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (19,36 mg, 0,808 mmol) en agua (1 mL)

para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3-il)oxi)fenil)acético (**351b**) (53 mg, 41 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 - 7,77 (m, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 5,98 - 5,89 (m, 1H), 3,97 - 3,80 (m, 2H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 3. 57 - 3,41 (m, 3H), 2,91 - 2,79 (m, 1H), 2,19 - 2,02 (m, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,64 - 1,43 (m, 2H); MS (ES+): 481,2 (M+1); (ES-): 479,2 (M-1).

Esquema 352





Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**352c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2,2',3,3',5',6'-hexahidro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**352a**)

El compuesto **352a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 5-bromo-2,2',3,3',5',6'-hexahidro[indeno-1,4'-pirano]-

3-ol (**350e**) (500 mg, 1,766 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (556 mg, 2,119 mmol), etil 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato (**94b**) (412 mg, 2,119 mmol) y una disolución de DCAD (778 mg, 2,119 mmol) en DCM (60 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BS, etil 2-(2-((5-bromo-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-pirano]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**352a**) (161 mg, 20 % de rendimiento) como aceite claro; MS (ES+): 459,2 y 461,2 (M+1), 481,1 y 483,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**352b**).

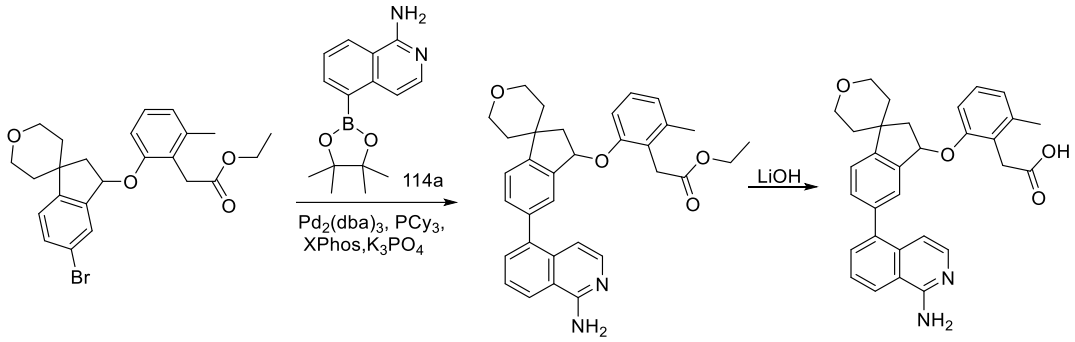
El compuesto **352b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil de 2-(2-((5-bromo-2,2',3,3',5',6'-hexahidrospiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**351a**) (80 mg, 0,174 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (19,53 mg, 0,070 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 116 µl, 0,348 mmol), PCy_3 (19,53 mg, 0,070 mmol), XPhos (16,60 mg, 0,035 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31,9 mg, 0,035 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**352b**) (46 mg, 51 % de rendimiento) como un aceite claro; MS (ES+): 523,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**352c**)

El compuesto **352c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**352b**) (46 mg, 0,088 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (12,51 mg, 0,522 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**352c**) (34 mg, 40 % de rendimiento) sal de HCl como sólido blanco; NMR 1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13, 34 (s, 1H, D2O intercambiable), 12,08 (s, 1H, D2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D2O intercambiable), 8,90 (dd, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (d *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8. 5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 6,83 (d *J* = 7. 0, 1,7 Hz, 1H), 5,97 - 5,87 (m, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 3,68 - 3,41 (m, 4H), 2,81 - 2,68 (m,

1H), 2,22 (s, 3H), 2,16 - 1,90 (m, 3H), 1,59 - 1,41 (m, 2H); MS (ES+): 495,2 (M+1); (ES-): 493,3 (M-1).

Esquema 353



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**353b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**353a**)

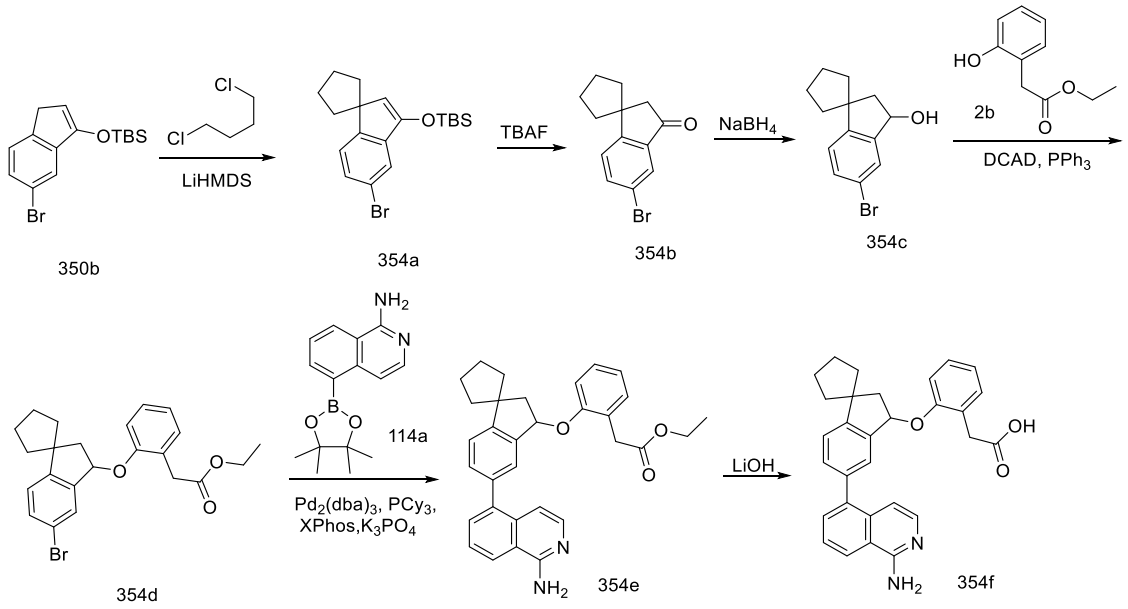
El compuesto **353a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2,2',3,3',5',6'-hexahidrospiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**352a**) (80 mg, 0,174 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (94 mg, 0,348 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3M, 116 µl, 0,348 mmol), PCy_3 (19,53 mg, 0,070 mmol), XPhos (16,60 mg, 0,035 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31,9 mg, 0,035 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidrodrospiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**353a**) (61 mg, 67 % de rendimiento) como un aceite claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13. 14 (s, 1H, D2O intercambiable), 9,07 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,88 - 7,71 (m, 2H), 7,59 - 7. 46 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,79 - 6. 70 (m, 1H), 5,91 - 5,79 (m, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 2H), 3,76 - 3,51 (m, 3H), 3,50 - 3,37 (m, 3H), 2,84 - 2,71 (m, 1H), 2. 13 (s, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 1H), 1,46 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 0,76 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 523,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**353b**)

El compuesto **353b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-

hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**353a**) (61 mg, 0,117 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (12,51 mg, 0,522 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[indeno-1,4'-piran]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**353b**) (30 mg, 35 % de rendimiento) sal de HCl como un sólido blanco; NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,37 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7. 87 - 7,78 (m, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,06 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 5. 96 - 5,82 (m, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 2H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 3H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 - 1,89 (m, 3H), 1,63 - 1,44 (m, 2H); MS (ES+): 495,2 (M+1); (ES-): 493,2 (M-1).

Esquema 354



Preparación de ácido 2-(2-((5”-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**354f**)

Etapa 1: Preparación de ((5'-bromoespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**354a**)

El compuesto **354a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 350, a partir de ((5-bromo-1H-inden-3-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**350b**) (4 g, 12,30 mmol) en THF anhidro (30 mL) mediante el uso de LiHMDS (1,0 M en THF, 30,7 mL, 30,7 mmol) y una solución de 1,4-dicloropentano (1,874 g, 14,75 mmol) en THF anhidro (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método I, ((5'-bromoespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)(*ter*-

butil)dimetilsilano (**354a**) (1,5g, 3,95 mmol) como un aceite incoloro, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 1,76 - 1,56 (m, 6H), 1,52 - 1,39 (m, 2H), 0,74 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de 5'-bromoespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'(2'H)-ona (**354b**)

El compuesto **354b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 350, a partir de ((5'-bromoespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**354a**) (1.5 g, 3,95 mmol) en THF anhidro (50 mL) mediante el uso de TBAF (5,93 mL, 5,93 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método I, 5'-bromoespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'(2'H)-ona (**354b**) (930 mg, 3.51 mmol) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,57 (s, 2H), 1,93 – 1,80 (m, 4H), 1,80 – 1,64 (m, 4H); MS (ES+): 265,0 y 267,0 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-ol (**354c**)

El compuesto **354c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 205, a partir de 5'-bromoespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'(2'H)-ona (**354b**) (2,4 g, 9,05 mmol) en MeOH anhidro (20 mL) mediante el uso de borohidruro de sodio (0,514 g, 13,58 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método J, 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-ol (**354c**) (2,3 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,45- 5,17 m, 1H), 5,04 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 1,94 – 1,61 (m, 8H), 1,55 – 1,42 (m, 1H).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**354d**)

El compuesto **354d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-ol (**354c**) (1,1 g, 4,12 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (1,296 g, 4,94 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**2b**) (0,890 g, 4,94 mmol) y una solución de DCAD (1,814 g, 4,94 mmol) en DCM (60 mL) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el uso del método BS, etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato **(354d**).

(1,1 g, 62 % rendimiento) como aceite claro; MS (ES+): 429,3 y 431,1 (M+1).

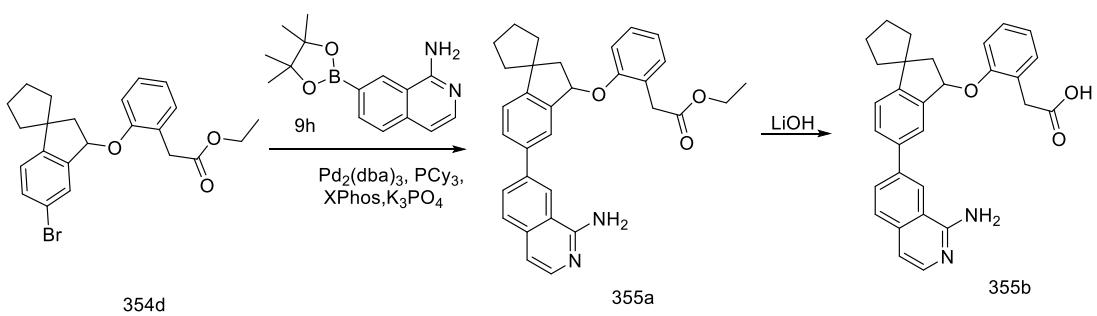
Etapa 5: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**354e**)

El compuesto **354e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]3'-il)oxi)fenil)acetato (**354d**) (200 mg, 0,466 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (252 mg, 0,932 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 311 µl, 0,932 mmol), PCy_3 (52,3 mg, 0,186 mmol), XPhos (44,4 mg, 0,093 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (85 mg, 0,093 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1”-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**354e**) (200 mg, 87 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 493,2 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5”-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**354f**)

El compuesto **354f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**354e**) (200 mg, 0,406 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (33,5 mg, 1,397 mmol) en agua (1 mL). 397 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el uso del Método M, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**354f**) (30 mg, 14 % de rendimiento) sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13. 22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11. 99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,4, 1. 2 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7. 37 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 6,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 1H), 5,89 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,66 (m, 7H); MS (ES+): 465,2 (M+1); (ES-): 463,1 (M-1).

Esquema 355



354d 355a 355b

Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**355b**)

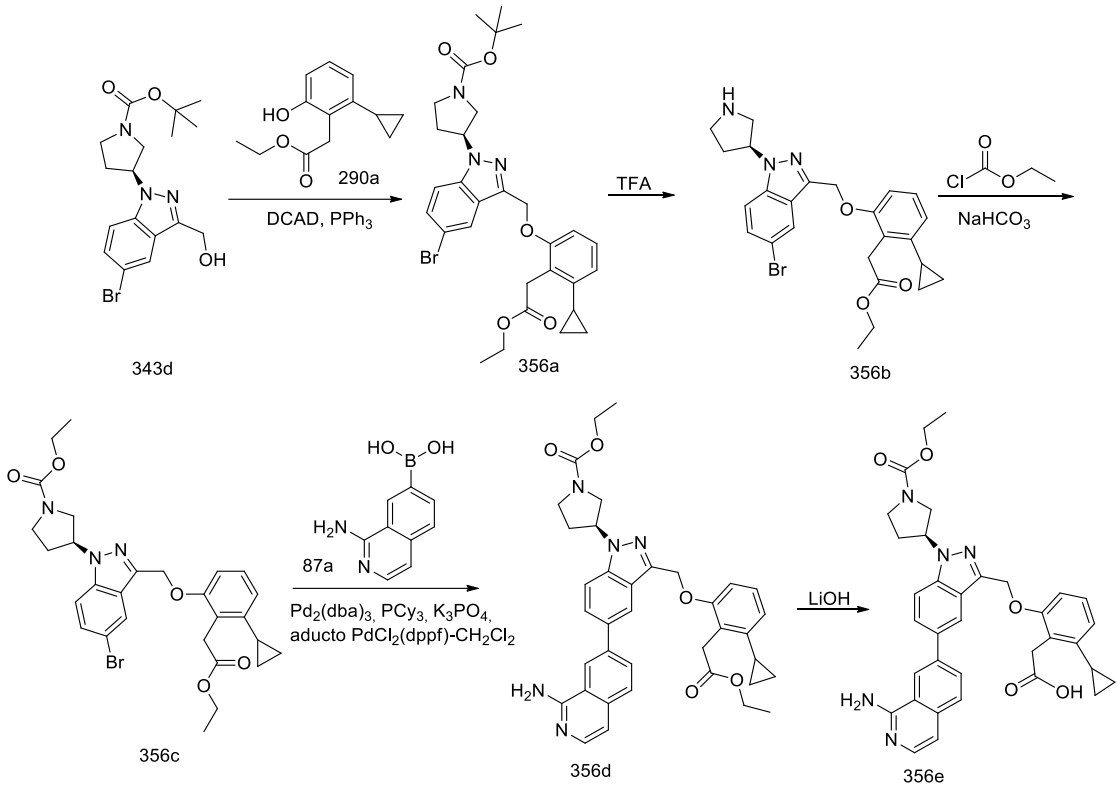
Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**355a**)

El compuesto **355a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**354d**) (200 mg, 0,466 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (252 mg, 0,932 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 311 µl, 0,932 mmol), PCy_3 (52,3 mg, 0,186 mmol), XPhos (44,4 mg, 0,093 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (85 mg, 0,093 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**355a**) (70 mg, 31 % de rendimiento) como un aceite claro; MS (ES+): 493,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**355b**)

El compuesto **355b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)lfenil)acetato (**355a**) (70 mg, 0,142 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (33,5 mg, 1,397 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**355b**) (45 mg, 21 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 4H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,95 – 5,82 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,91 – 1,67 (m, 7H); MS (ES+): 465,2 (M+1); (ES-): 463,3 (M-1).

Esquema 356



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**356e**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 3-(5-bromo-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**356a**)

El compuesto **356a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**343d**) (1,649 g, 4,16 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de etil 2-(2-ciclopropil-6-hidroxifenil)acetato (**290a**) (1,1 g, 4,99 mmol), PPh_3 (1,201 g, 4,58 mmol) y una solución de DCAD (1,681 g, 4,58 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BR, (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**356a**) (1,620 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 620,2 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (S)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**356b**)

El Compuesto **356b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 9, a partir de (S)-*ter*-butil 3-(5-bromo-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**356a**) (1,520 g, 2,54 mmol) en DCM (60 mL) mediante el uso de TFA (1,957 mL, 25,4 mmol) y agitación a RT

durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL), se secó y se concentró al vacío para obtener (S)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**356b**) (560 mg, 44 % de rendimiento) y se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 498,1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-etil 3-(5-bromo-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**356c**)

El compuesto **356c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de

(S)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acetato (**356b**) (555 mg, 1,114 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (140 mg, 1,670 mmol) y carbonocloridato de etilo (181 mg, 1,670 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el método J (S)-etil 3-(5-bromo-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**356c**) (453 mg, 71 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 570,2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**356d**)

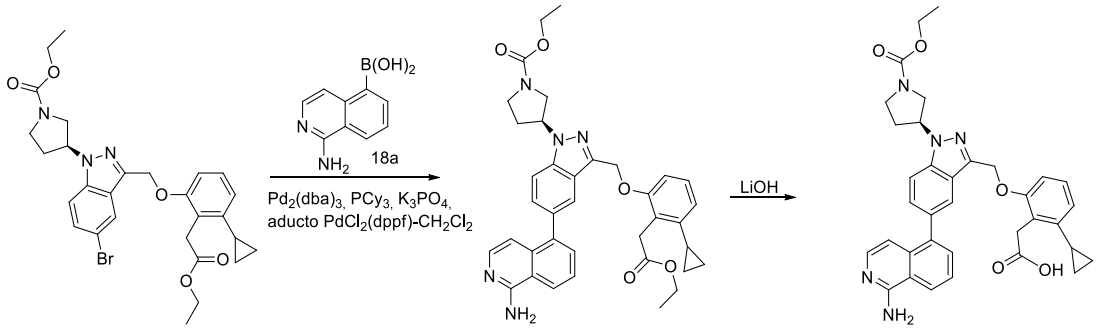
El Compuesto **356d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (S)-etil 3-(5-bromo-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**356c**) (225 mg, 0,394 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (96 mg, 0,513 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4 M, 394 µl, 1,578 mmol), PCy_3 (22,12 mg, 0,079 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (36,1 mg, 0,039 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (32,2 mg, 0,039 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**356d**) (115 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 634,3 (M+1).

Etapa 7: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**356e**)

El Compuesto **356e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**356d**) (115 mg,

0,181 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (22,84 mg, 0,544 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**356e**) (38,5 mg, 35 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 2H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7. 69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,62 - 5,50 (m, 1H), 5, 46 (s, 2H), 4,15 - 3,98 (m, 2H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,73 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,45 (m, 1H), 2. 47 - 2,30 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,27 - 1,10 (m, 3H), 0,90 - 0,80 (m, 2H), 0,61 - 0,49 (m, 2H); MS (ES+): 606,3 (M+1); (ES-): 604,2 (M-1); rotación óptica: +3,636 [0,055, MeOH].

Esquema 357



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**357b**)

Etapa 1: Preparación de (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**357a**)

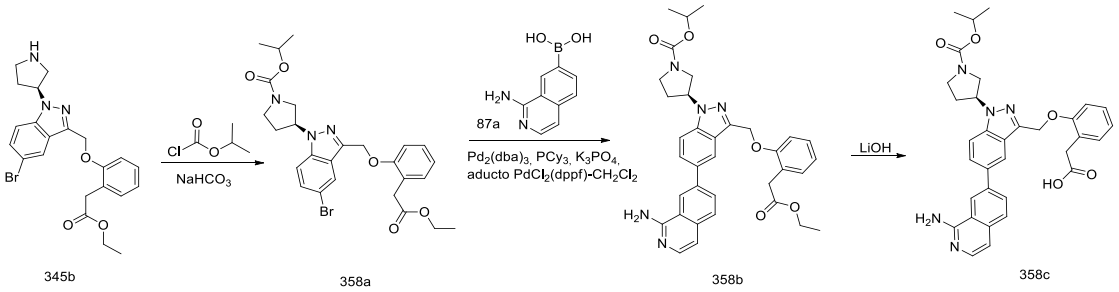
El Compuesto **357a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (S)-etil 3-(5-bromo-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**356c**) (225 mg, 0,394 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (96 mg, 0,513 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 335 mg, 1,578 mmol), PCy_3 (22,12 mg, 0,079 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (36,1 mg, 0,039 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (32,2 mg, 0,039 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-

il)pirrolidin-1-carboxilato (**357a**) (111 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 634,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**357b**)

El Compuesto **357b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-etil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((3-ciclopropil-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**357a**) (111 mg, 0,175 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (22,05 mg, 0,525 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)-6-ciclopropilfenil)acético (**357b**) (18,2 mg, 17 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,97 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,81 (m, 4H), 7,64 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 5,63 - 5,50 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 4H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,29 - 1,14 (m, 3H), 0,91 - 0,80 (m, 2H), 0,59 - 0,49 (m, 2H); MS (ES+): 606,3 (M+1); (ES-): 604,2 (M-1); rotación óptica: +5,333 [0,075, MeOH].

Esquema 358



Preparación de (S) ácido -2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**358c**)

Etapa 1: Preparación de (S)-isopropil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**358a**)

El compuesto **358a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de

(S)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**345b**) (480 mg, 1,047 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) mediante el uso de

bicarbonato de sodio (132 mg, 1,571 mmol) y clorhidrato de isopropilo y carbono (128 mg, 1,047 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el método J (S)-isopropil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**358a**) (427 mg, 75 % de rendimiento) como aceite transparente; MS (ES+): 544,1 (M+1).

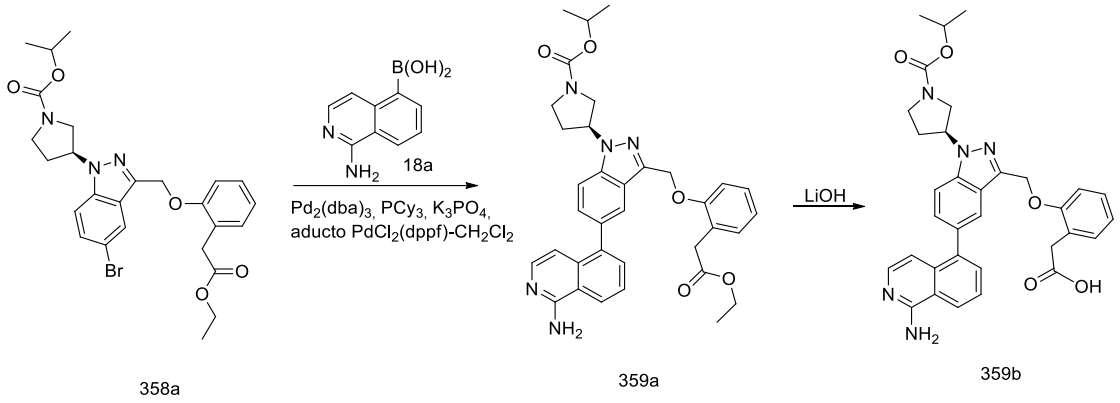
Etapa 2: Preparación de (S)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**358b**)

El Compuesto **358b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (S)-isopropil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**358a**) (210 mg, 0,386 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (94 mg, 0,501 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 0,386 mL, 0,154 mmol), PCy_3 (21,63 mg, 0,077 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (35,3 g, 0,039 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (31,5 mg, 0,039 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (S)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**358b**) (162 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S) ácido -2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**358c**)

El Compuesto **358c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**358b**) (162 mg, 0,267 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (33,6 mg, 0,800 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**358c**) (68,2 mg, 44 % de rendimiento) sal de HCl como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,18 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 2H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,63 – 5,52 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,88 – 4,74 (m, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 1H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 3H), 2,48 – 2,30 (m, 2H), 1,30 – 1,12 (m, 6H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1); rotación óptica: +7,0 [0,2, MeOH].

Esquema 359



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**359b**)

Etapa 1: Preparación de (S)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**359a**)

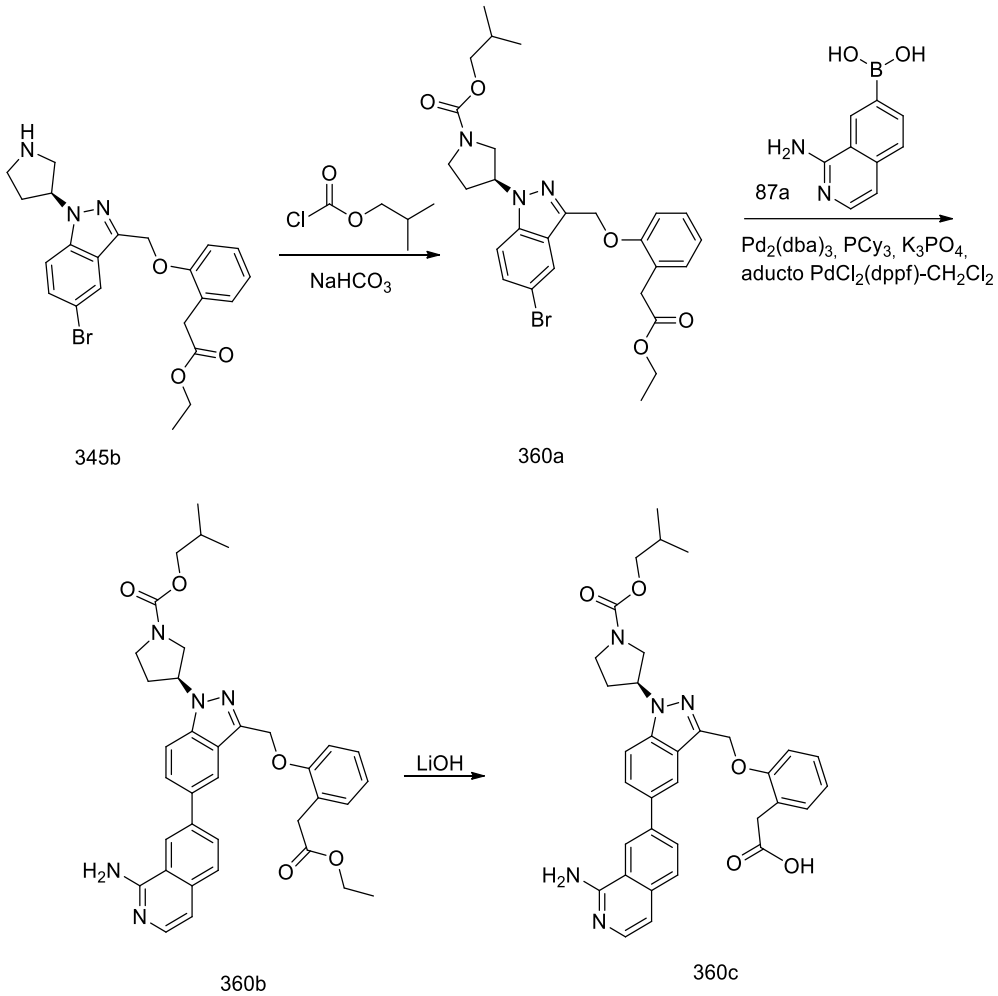
El Compuesto **359a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (S)-isopropil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**358a**) (210 mg, 0,386 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (94 g, 501 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 327 mg, 1,543 mmol), PCy_3 (21,63 mg, 0,077 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (35,3 mg, 0,039 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (31,5 mg, 0,039 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (S)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**359a**) (152 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**359b**)

El Compuesto **359b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**359a**) (152 mg, 0,25 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (31,5 mg, 0,75 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**359b**) (44,1 mg, 30 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,99 (s, 1H,

D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,79 (m, 4H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 1H)), 6,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 5,62 – 5,50 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,89 – 4,74 (m, 1H), 3,95 – 3,83 (m, 1H), 3,74 – 3,59 (m, 2H), 3,59- 3,50 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,47 – 2.32 (m, 2H), 1,29 - 1,10 (m, 6H); MS (ES+): 580,2 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1); rotación óptica: +5,333 [0,075, MeOH].

Esquema 360



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isobutoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**360c**)

Etapa 1: Preparación de (S)-isobutil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**360a**)

El compuesto **360a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de

(S)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**345b**) (480 mg, 1,047 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) mediante el uso de

bicarbonato de sodio (132 mg, 1,571 mmol) y clorhidrato de isopropilo y carbono (143 mg, 1,047 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el método J (S)-isobutil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**360a**) (385 mg, 66 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 558,2 (M+1).

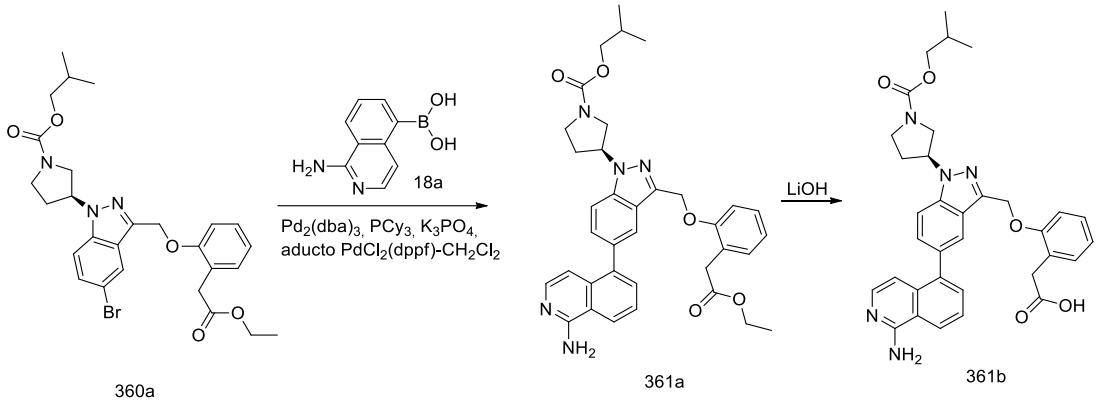
Etapa 2: Preparación de (S)-isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**360b**)

El Compuesto **360b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (S)-isobutil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**360a**) (190 mg, 0,340 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (83 mg, 0,442 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 340 µl, 1,361 mmol), PCy_3 (19,08 mg, 0,068 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31,2 mg, 0,034 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (27,8 mg, 0,034 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (S)-isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**360b**) (142 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 622,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isobutoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**360c**)

El Compuesto **360c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**360b**) (142 mg, 0,228 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (28,8 mg, 0,685 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isobutoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**360c**) (21,4 mg, 16 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,95 (s, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 2H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 3H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 5,63 - 5. 51 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,00 - 3,88 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,61 - 3,46 (m, 3H), 2,46 - 2,29 (m, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 0,99 - 0,81 (m, 6H); MS (ES+): 594,3 (M+1); (ES-): 592,2 (M-1); rotación óptica: +4,0 [0,05, MeOH].

Esquema 361



360a 361a 361b

Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isobutoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**361b**)

Etapa 1: Preparación de (S)-isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**361a**)

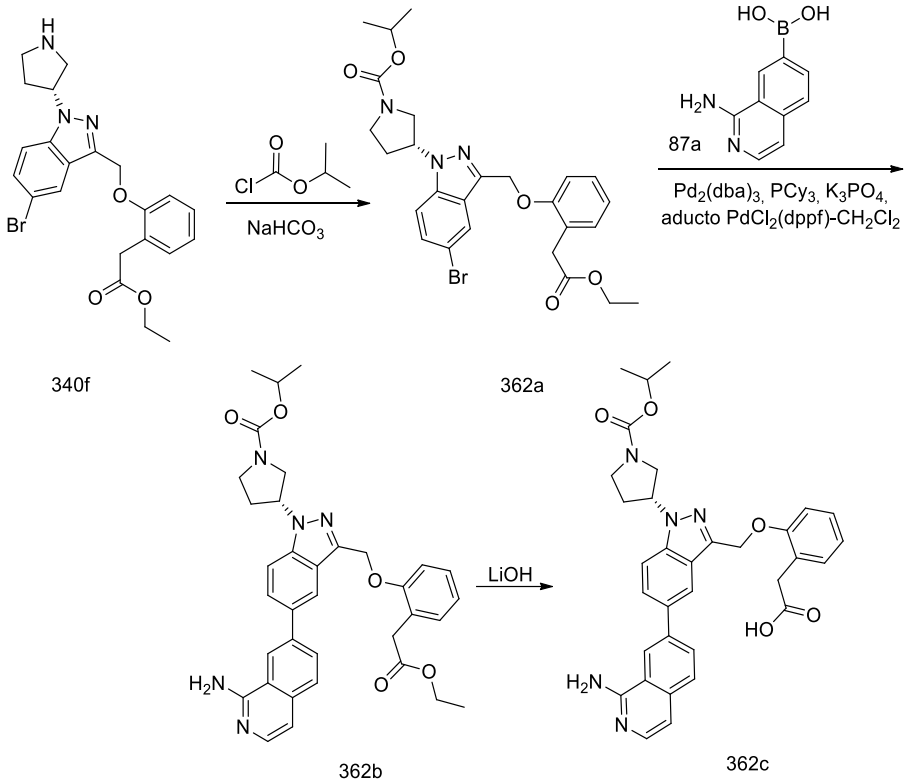
El Compuesto **361a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (S)-isobutil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**360a**) (190 mg, 0,340 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (64,0 mg, 0,340 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 289 mg, 1,361 mmol), PCy_3 (19,08 mg, 0,068 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31,2 mg, 0,034 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (27,8 mg, 0,034 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE, isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (361a) (131 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 622,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isobutoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**361b**)

El Compuesto **361b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**361a**) (131 mg, 0,211 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (26,5 mg, 0,632 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isobutoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**361b**) (34,2 mg, 27 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,97 (s, 1H,

D_2O intercambiable), 9,07 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 – 7,80 (m, 4H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 5,63 – 5,50 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 2H), 3,77 – 3,65 (m, 2H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,48 – 2.35 (m, 2H), 1,99 – 1,81 (m, 1H), 0,96 – 0.83 (m, 6H); MS (ES+): 594,3 (M+1); (ES-): 592,2 (M-1); rotación óptica: +8,0 [0,05, MeOH].

Esquema 362



340f 362a 362b 362c

Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**362c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-isopropil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**362a**)

El compuesto **362a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de

(R)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**340f**) (675 mg, 1,473 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (186 mg, 2,209 mmol) y clorhidrato de isopropilo y carbono (180 mg, 1,473 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el método J (R)-isopropil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**362a**) (595 mg, 74 % de rendimiento) como aceite

transparente; MS (ES+): 544,1 (M+1).

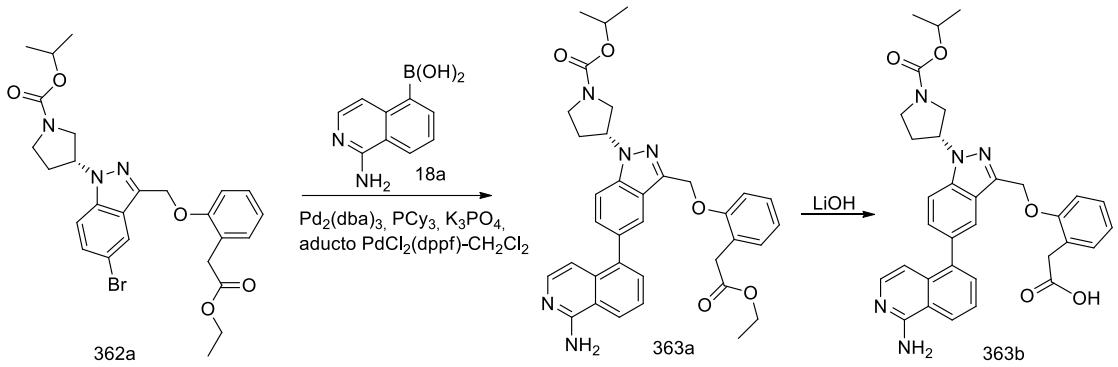
Etapa 2: Preparación de (R)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**362b**)

El Compuesto **358b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-isopropil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**362a**) (280 mg, 0,514 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (126 mg, 0,669 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4 M, 514 µl, 2,057 mmol), PCy_3 (28,8 mg, 0,103 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47,1 mg, 0,051 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (42,0 mg, 0,051 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE, (R)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**362b**) (124 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**362c**)

El Compuesto **362c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**362b**) (174 mg, 0,286 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (36,0 mg, 0,859 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**362c**) (30,7 mg, 19 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.96 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 2H), 7,99 – 7,92 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 5,62 – 5,52 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 3,94 – 3,81 (m, 1H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 3H), 2,46 – 2,34 (m, 2H), 1,26 – 1,16 (m, 6H); MS (ES+): 580,3 (M+1); rotación óptica: -6,67 [0,09, MeOH].

Esquema 363



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**363b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**363a**)

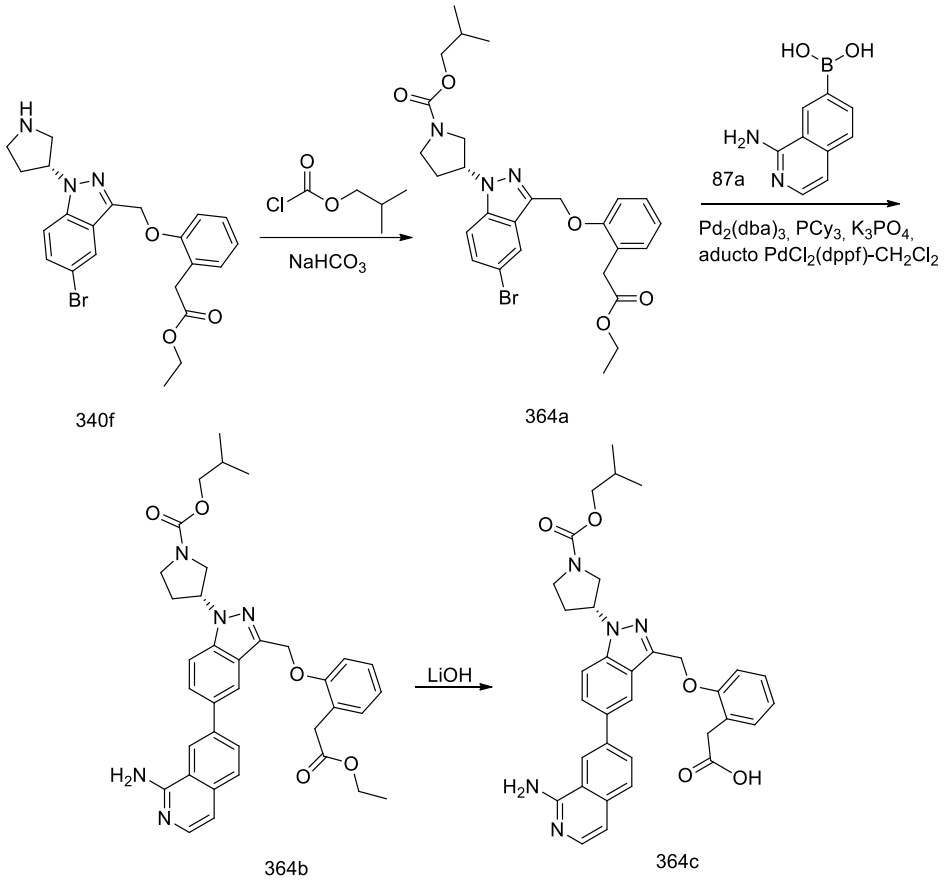
El Compuesto **363a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-isopropil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**362a**) (280 mg, 0,514 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (126 mg, 0,669 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 437 mg, 2,057 mmol), PCy_3 (28,8 mg, 0,103 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47,1 mg, 0,051 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (42,0 mg, 0,051 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**363a**) (186 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**363b**)

El Compuesto **363b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-isopropil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**363a**) (186 mg, 0,306 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (38,5 mg, 0,918 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**363b**) (79 mg, 44 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,98 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,81 (m, 4H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H),

7,20 – 7,14 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 1H), 5,61 – 5,49 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 1H), 3,75 – 3,60 (m, 2H), 3,56 – 3,49 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,47 – 2,33 (m, 2H), 1,28 – 1,16 (m, 6H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1); rotación óptica: -1,90 [0,105, MeOH].

Esquema 364



340f 364a 364b 364c

Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isobutoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**364c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-isobutil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**364a**)

El compuesto **364a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de

(R)-etil 2-(2-((5-bromo-1-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**340f**) (675 mg, 1,473 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (186 mg, 2,209 mmol) y cloridato de isobutilo y carbono (201 mg, 1,473 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el método J, (R)-isobutil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**364a**) (590 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS

(ES+): 558,2 (M+1).

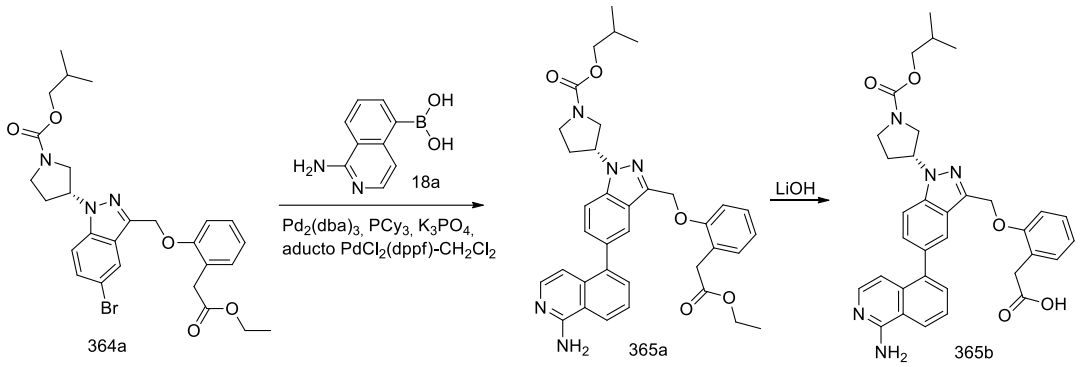
Etapa 2: Preparación de (R)-isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**364b**)

El Compuesto **364b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-isobutil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**364a**) (270 mg, 0,483 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (118 mg, 0,628 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4 M, 483 µl, 1,934 mmol), PCy_3 (27,1 mg, 0,097 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (44,3 mg, 0,048 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (40 mg, 0,048 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE, (R)-isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**364b**) (136 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 622,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isobutoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**364c**)

El Compuesto **364c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**364b**) (136 mg, 0,219 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (28 mg, 0,656 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**364c**) (6,4 mg, 5 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,98 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,99 – 6,87 (m, 1H), 5,64 – 5,52 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 2H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,60 – 3,47 (m, 3H), 2,47 – 2,35 (m, 2H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 0,98 – 0,85 (m, 6H); MS (ES+): 594,3 (M+1); (ES-): 592,2 (M-1); rotación óptica: -6,67 [0,06, MeOH].

Esquema 365



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isobutoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**365b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**365a**)

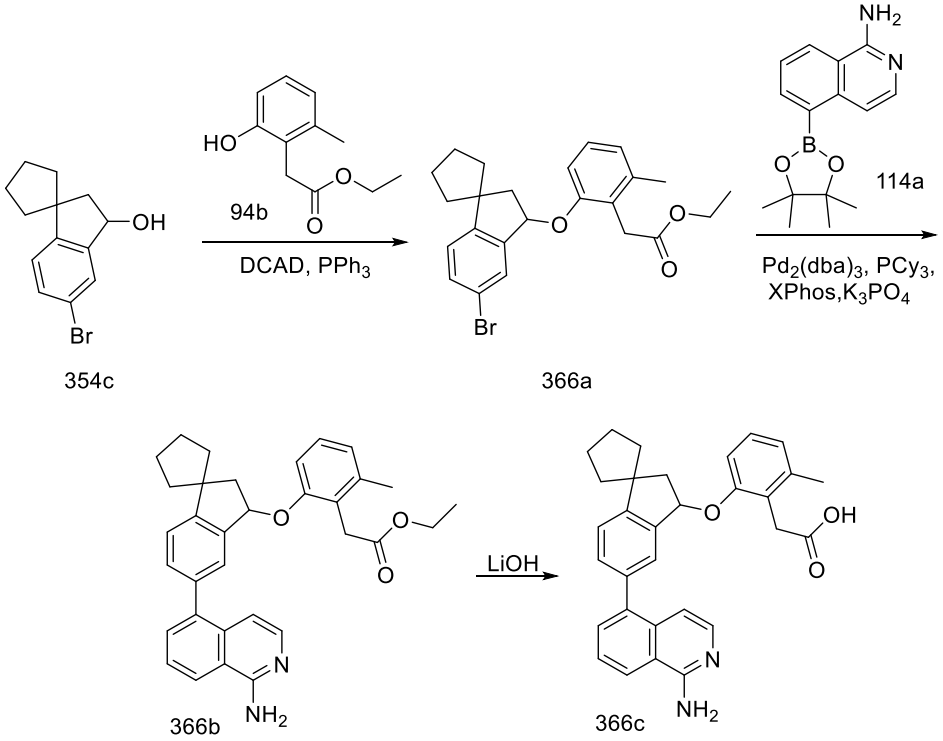
El Compuesto **365a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-isobutil 3-(5-bromo-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**364a**) (270 mg, 0,483 mmol) en dioxano/MeTHF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (118 mg, 0,628 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2M, 410 mg, 1,934 mmol), PCy_3 (27,1 mg, 0,097 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (44,3 mg, 0,048 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (39,5 mg, 0,048 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**365a**) (147 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 622,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isobutoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**365b**)

El Compuesto **365b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-isobutil 3-(5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-1H-indazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (**365a**) (143 mg, 0,230 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (29 mg, 0,690 mmol) en agua (1 mL) y agitación durante la noche a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(1-(isopropoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)metoxi)fenil)acético (**365b**) (34,4 mg, 25 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,07 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,82 (m, 4H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H),

7,21 – 7,14 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 5,63 – 5,51 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,88 – 3,80 (m, 2H), 3,78 – 3,64 (m, 2H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,48 – 2,34 (m, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 1H), 0,97 – 0,84 (m, 6H); MS (ES+): 594,3 (M+1); (ES-): 592,2 (M-1); rotación óptica: -8,0 [C 0,05, MeOH].

Esquema 366



Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**366c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**366a**)

El compuesto **366a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-ol (**354c**) (1,1 g, 4,12 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (1,296 g, 4,94 mmol), 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato (**94b**) (0,960 g, 4,94 mmol) y una solución de DCAD (1,814 g, 4,94 mmol) en DCM (60 mL) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el uso del método BS, etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**366a**) (750 mg, 41 % de rendimiento) como aceite claro; MS (ES+): 443,1 y 445,1 (M+1), 465,1 y 467,1 (M+Na); (ES-): 441,1 y 443,0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**366b**)

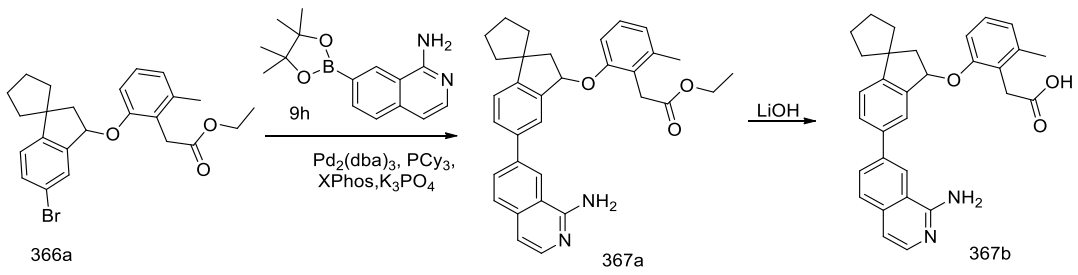
El compuesto **366b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**366a**)

(150 mg, 0,338 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (183 mg, 0,677 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 226 µl, 0,677 mmol), PCy_3 (37,9 mg, 0,135 mmol), XPhos (32,3 mg, 0,068 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (62,0 mg, 0,068 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**366b**) (88 mg, 51 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 507,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**366c**)

El compuesto **366c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**366b**) (88 mg, 0,174 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (24 mg, 1,015 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**366c**) (26 mg, 16 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,87 – 7,78 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,85 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 2H), 1,92 – 1,67 (m, 7H); MS (ES+): 479,3 (M+1); (ES-): 477,3 (M-1).

Esquema 367



Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**367b**)

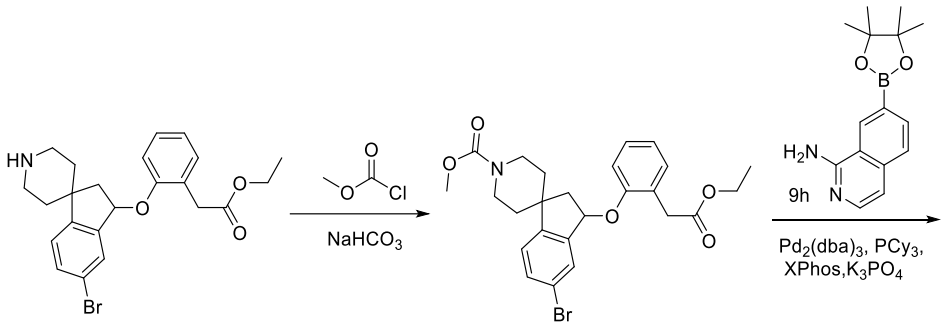
Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**367a**)

El compuesto **367a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**366a**) (150 mg, 0,338 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (183 mg, 0,677 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 226 µl, 0,677 mmol), PCy_3 (38 mg, 0,135 mmol), XPhos (32 mg, 0,068 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (62 mg, 0,068 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**367a**) (68 mg, 40 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 507,3 (M+1).

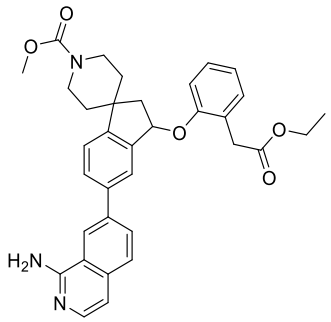
Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentano-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**367b**)

El compuesto **367b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**367a**) (68 mg, 0,134 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (24,30 mg, 1,015 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**367b**) (31 mg, 19 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,88 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,22 – 7,06 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,86 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,61 – 3,46 (m, 2H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,89 – 1,60 (m, 7H); MS (ES+): 479,2 (M+1); (ES-): 477,2 (M-1).

Esquema 370

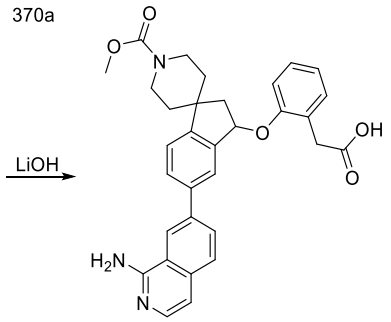


349a



370b

370a



370c

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**370c**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**370a**)

El compuesto **370a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de

etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato, TFA (**349a**) (0,56 g, 1,003 mmol) en THF (10 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (2,507 mL, 5,01 mmol), carbonocloridato de metilo (0,116 mL, 1,504 mmol) y se agitó a RT durante 12 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**370a**) (0,31 g, 62 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 524,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**370b**)

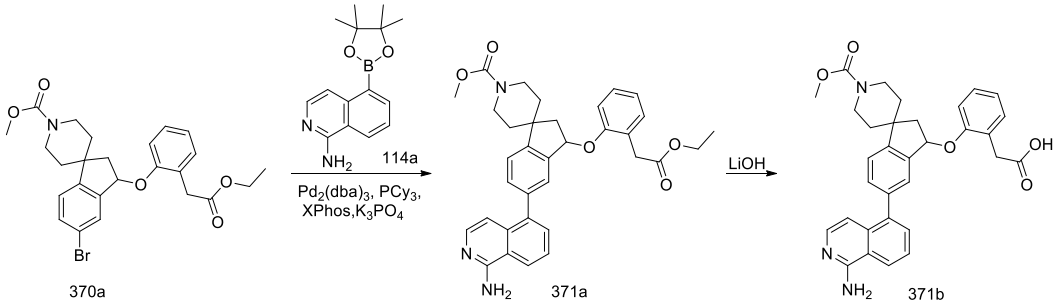
El compuesto **370b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**370a**) (150 mg, 0,299 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (161 mg, 0,597 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 199 µl,

0,597 mmol), PCy_3 (33,5 mg, 0,119 mmol), XPhos (14,23 mg, 0,03 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (54,7 mg, 0,06 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**370b**) (70 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 566,3 (M+1); (ES-): 564,3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**370c**)

El compuesto **370c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**370b**) (45 mg, 0,08 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 239 µl, 0,239 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**370c**) (28 mg, 66 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,05 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,88 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,83 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,18 (m, 4H), 6,97 – 6,88 (m, 1H), 5,95 (dd, *J* = 6,8, 4,1 Hz, 1H), 4,17 – 3,89 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,19 – 2,80 (m, 2H), 2,74 (dd, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 2,08 (dd, *J* = 13,7, 4,1 Hz, 1H), 1,97 – 1,74 (m, 2H), 1,67 – 1,50 (m, 2H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,2 (M-1).

Esquema 371



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**371b**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**371a**)

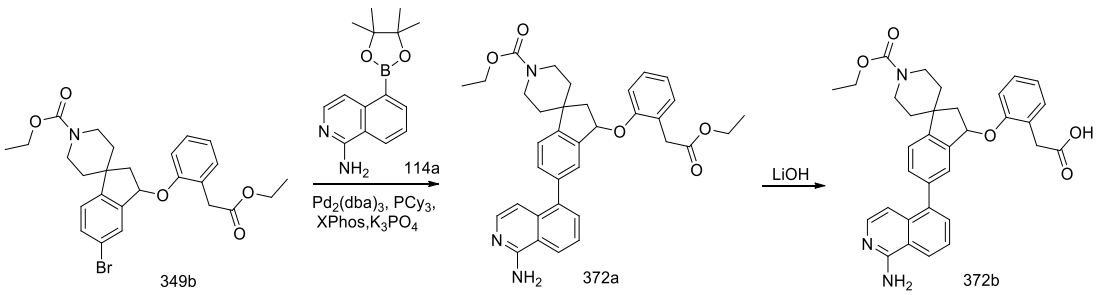
El compuesto **371a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 3 del esquema 112, a partir de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**370a**) (150 mg, 0,299 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (161 mg, 0,597 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 199 µl, 0,597 mmol), PCy_3 (33,5 mg, 0,119 mmol), XPhos (14,23 mg, 0,030 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (54,7 mg, 0,06 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**371a**) (72 mg, 42,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 566,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**371b**)

El compuesto **371b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**371a**) (50 mg, 0,088 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 265 µl, 0,265 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**371b**) (37 mg, 78 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 5,94 (dd, *J* = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 3,20 – 2,87 (m, 2H), 2,80 (dd, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,09 (dd, *J* = 13,7, 4,5 Hz, 1H), 2,03 – 1,73 (m, 2H), 1,73 – 1,49 (m, 2H); MS (ES+): 538,3 (M+1); (ES-): 536,3 (M-1).

Esquema 372



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-

dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**372b**)

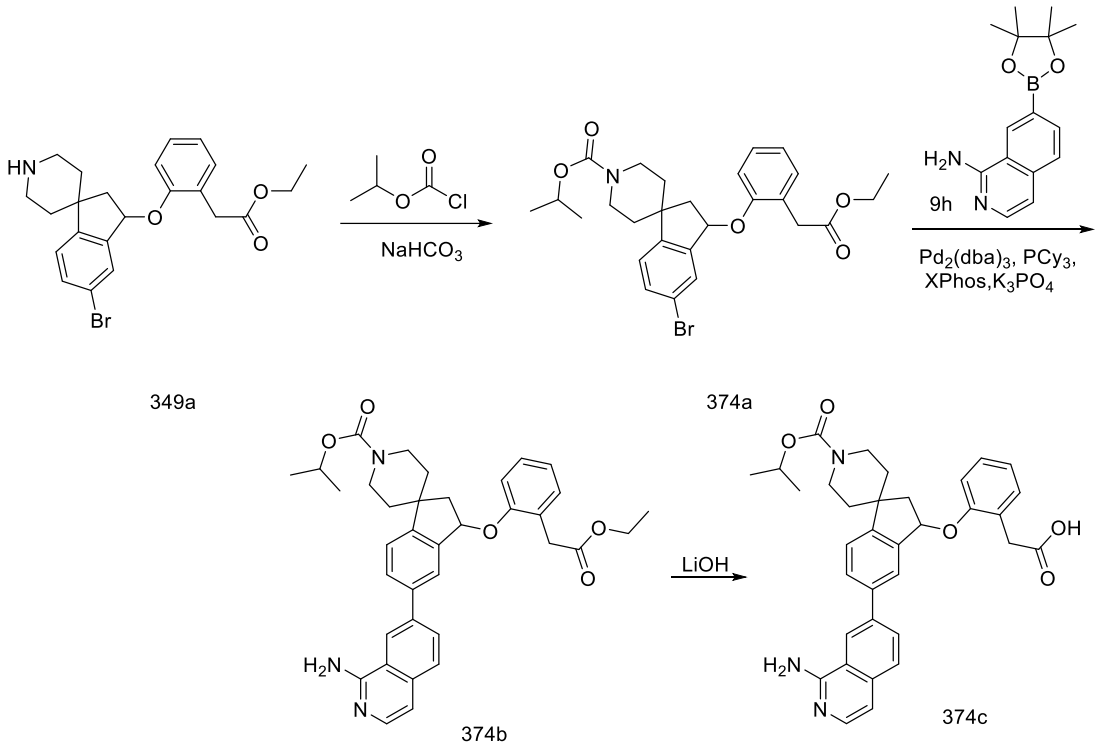
Etapa 1: Preparación de etil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**372a**)

El compuesto **372a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**349b**) (155 mg, 0,300 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (162 mg, 0,6 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 200 µl, 0,600 mmol), PCy_3 (33,7 mg, 0,120 mmol), XPhos (14 mg, 0,030 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0,06 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, etil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**372a**) (35 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 580,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**372b**)

El compuesto **372b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**372a**) (35 mg, 0,06 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 181 µl, 0,181 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**372b**) (12 mg, 36 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 5,94 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,16 – 3,96 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,19 – 3,01 (m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 1H), 2,80 (dd, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,09 (dd, *J* = 13,6, 4,5 Hz, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,73 (m, 1H), 1,67 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,58 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): 552,2 (M+1); (ES-): 550,3 (M-1).

Esquema 374



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**374c**)

Etapa 1: Preparación de isopropil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**374a**)

El compuesto **374a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de una solución de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato, TFA (**349a**) (560 mg, 1,003 mmol) en THF (10 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (2507 µl, 5,01 mmol) y carbonocloridato de isopropilo (1504 µl, 1,504 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, isopropil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**374a**) (0,395 g, 74 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 552,2 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**374b**)

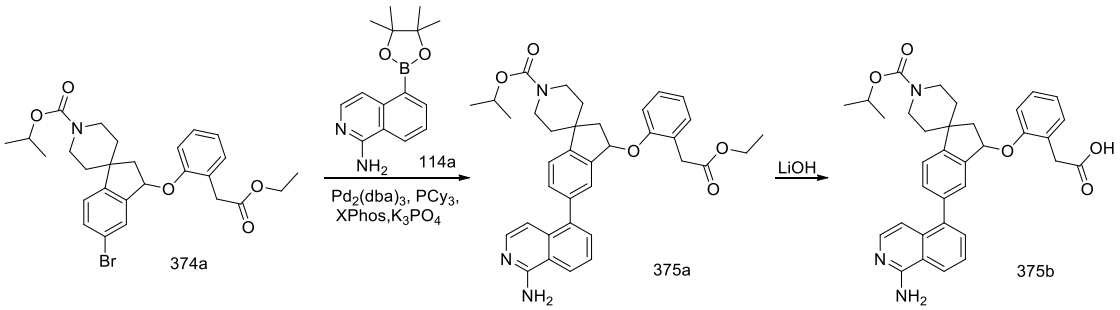
El compuesto **374b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de isopropil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**374a**) (191 mg, 0,36 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (195 mg, 0,72 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 240 µl, 0,72 mmol), PCy_3 (40 mg, 0,144 mmol), XPhos (17 mg, 0,036 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (65,9

mg, 0,072 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**374b**) (71 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 594,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**374c**)

El compuesto **374c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**374b**) (50 mg, 0,084 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 253 µl, 0,253 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**374c**) (31 mg, 65 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,03 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,15 (m, 4H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 5,94 (dd, *J* = 6,9, 4,1 Hz, 1H), 4,88 – 4,71 (m, 1H), 4,13 – 3,93 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 3,17 – 2,79 (m, 2H), 2,74 (dd, *J* = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 2,07 (dd, *J* = 13,8, 4,2 Hz, 1H), 1,96 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,45 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H); MS (ES+): 566,3 (M+1); (ES-): 564,3 (M-1).

Esquema 375



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**375b**)

Etapa 1: Preparación de isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**375a**)

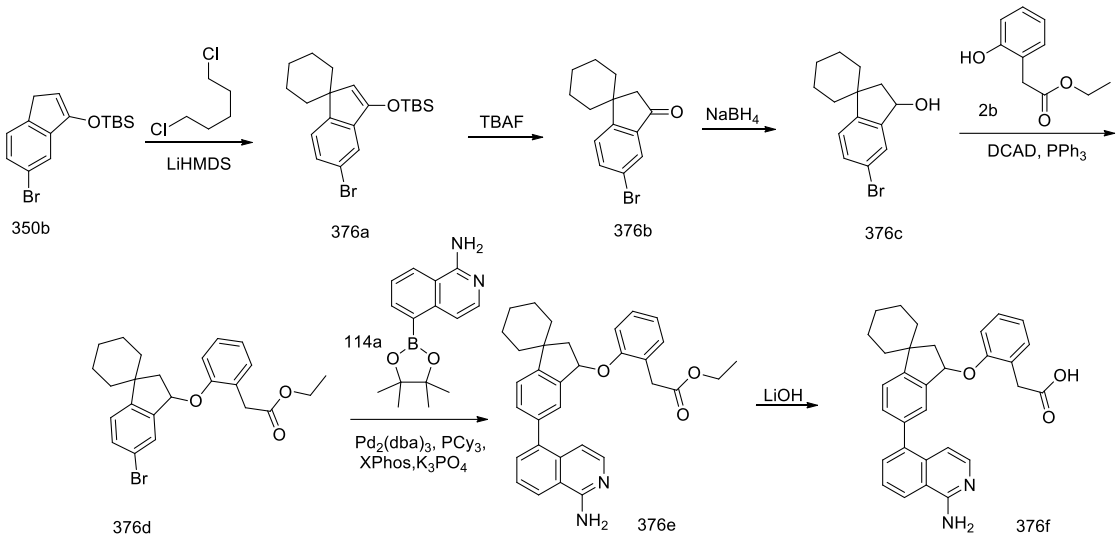
El compuesto **375a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de isopropil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-

2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**374a**) (191 mg, 0,36 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (195 mg, 0,72 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 240 µl, 0,72 mmol), PCy_3 (40 mg, 0,144 mmol), XPhos (17 mg, 0,036 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (66 mg, 0,072 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**375a**) (92 mg, 43,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 594,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**375b**)

El compuesto **375b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**375a**) (70 mg, 0,118 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 354 µl, 0,354 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**375b**) (53 mg, 79 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,78 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 2H), 5,94 (dd, *J* = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 4,91 – 4,71 (m, 1H), 4,21 – 3,80 (m, 2H), 3,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 3,19 – 2,86 (m, 2H), 2,80 (dd, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,73 – 1,52 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H). MS (ES+): 566,3 (M+1); (ES-): 564,3 (M-1).

Esquema 376



Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**376f**)

Etapa 1: Preparación de ((5'-bromoespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**376a**)

El compuesto **376a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 350, a partir de ((5-bromo-1H-inden-3-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**350b**) (4 g, 12,30 mmol) en THF anhidro (30 mL) mediante el uso de LiHMDS (1,0 M en THF, 30,7 mL, 30,7 mmol) y una solución de 1,5-dicloropentano (2,081 g, 14,75 mmol) en THF anhidro (2 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método I, ((5'-bromoespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**376a**) (820 mg, 17 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se volvió un sólido blanco después de reposar a RT; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 1,89 – 1,69 (m, 5H), 1,62 – 1,32 (m, 3H), 1,22 – 1,11 (m, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,24 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de 5'-bromoespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'(2'H)-ona (**376b**)

El compuesto **376b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 350, a partir de ((5'-bromoespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**376a**) (6 g, 15,25 mmol) en THF anhidro (50 mL) mediante el uso de TBAF (22,88 mL, 22,88 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método I, 5'-bromoespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'(2'H)-ona (**376b**) (2,2 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,80 – 1,64 (m, 5H), 1,50 – 1,26 (m, 5H).

Etapa 3: Preparación de 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-ol (**376c**)

El compuesto **376c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 205, a partir de 5'-bromoespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'(2'H)-ona (**376b**) (2,2 g, 7,88 mmol) en MeOH anhidro (20 mL) mediante el uso de borohidruro de sodio (0,447 g, 11,82 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método J, 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-ol (**376c**) (1,9 g, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,08 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 1,77 – 1,62 (m, 5H), 1,60 – 1,49 (m, 2H), 1,45 – 1,37 (m, 3H), 1,33 – 1,25 (m, 1H).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**376d**)

El compuesto **376d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-ol (**376c**) (950 mg, 3,38 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (1063 mg, 4,05 mmol), etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (731 mg, 4,05 mmol) y una solución de DCAD (1489 mg, 4,05 mmol) en DCM (60 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BS, etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**376d**) (428 mg, 28,6 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 443,1 y 445,1 (M+1), 465,1 y 467,1 (M+Na).

Etapa 5: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**376e**)

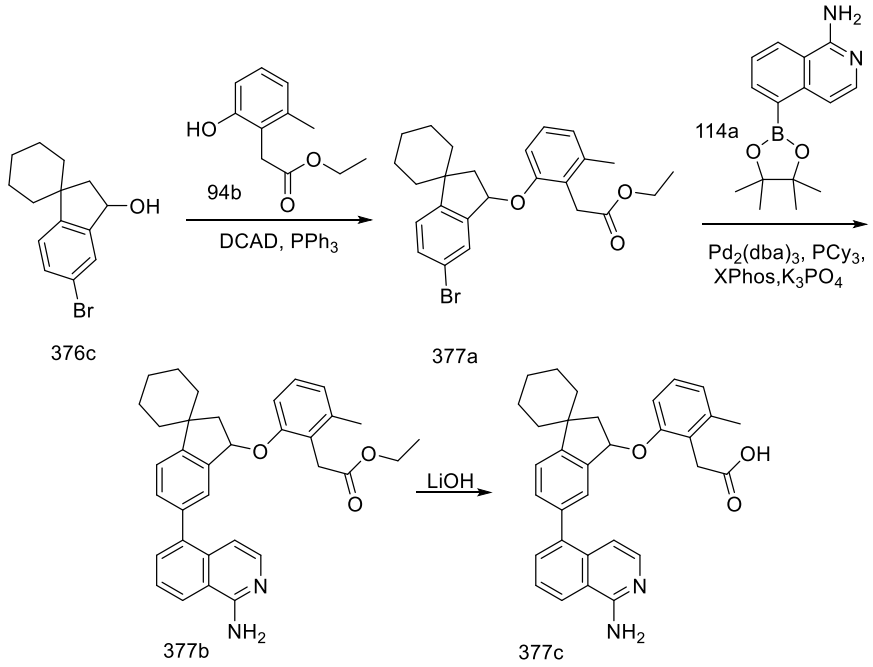
El compuesto **376e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**376d**) (120 mg, 0,271 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (146 mg, 0,541 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 180 µl, 0,541 mmol), PCy_3 (30,4 mg, 0,108 mmol), XPhos (25,8 mg, 0,054 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (49,6 mg, 0,054 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**376e**) (96 mg, 70 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 507,3 (M+1); (ES-): 505,2 (M-1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-

dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**376f**)

El compuesto **376f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**376e**) (96 mg, 0,189 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (19,44 mg, 0,812 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**376f**) (67 mg, 52 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 5,94 – 5,80 (m, 1H), 3,45 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 2,78 – 2,66 (m, 1H), 1,98 (dd, *J* = 13,6, 4,8 Hz, 1H), 1,85 – 1,52 (m, 8H), 1,46 – 1,24 (m, 2H); MS (ES+): 479,2 (M+1); (ES-): 477,3 (M-1).

Esquema 377



Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**377c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**377a**)

El compuesto **377a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-

ol (**376c**) (950 mg, 3,38 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (1063 mg, 4,05 mmol), etil 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato (**94b**) (787 mg, 4,05 mmol) y una solución de DCAD (1489 mg, 4,05 mmol) en DCM (60 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BS, etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**377a**) (300 mg, 19 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 479,1 y 481,1 (M+Na); (ES-): 455,0 y 457,1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**377b**)

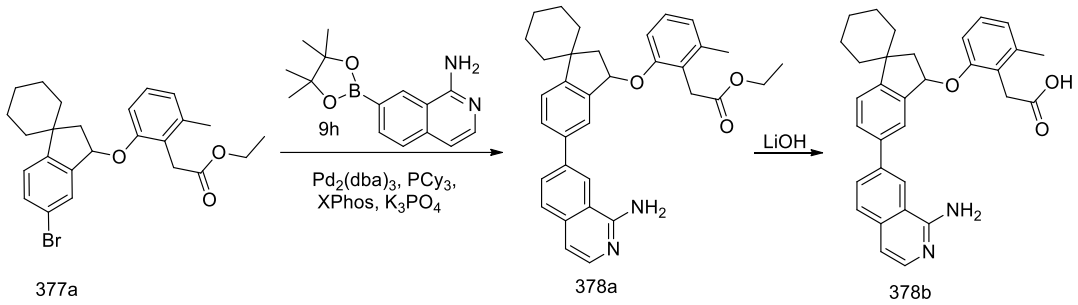
El compuesto **377b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**377a**) (100 mg, 0,219 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (118 mg, 0,437 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 146 µl, 0,437 mmol), PCy_3 (24,52 mg, 0,087 mmol), XPhos (25,8 mg, 0,054 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (40,0 mg, 0,044 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**377b**) (57 mg, 50 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 521,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**377c**)

El compuesto **377c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**377b**) (57 mg, 0,109 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (15,71 mg, 0,656 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**377c**) (35 mg, 32 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,54 -7,47 (m, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,19 – 7,05 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,95 – 5,72 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,76 – 2,61 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (dd, *J* = 13,6, 4,7 Hz, 1H), 1,87 – 1,49 (m, 8H), 1,44 –

1,19 (m, 2H); MS (ES+): 493,2 (M+1); (ES-): 491,2 (M-1).

Esquema 378



377a 378a 378b

Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**378b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**378a**)

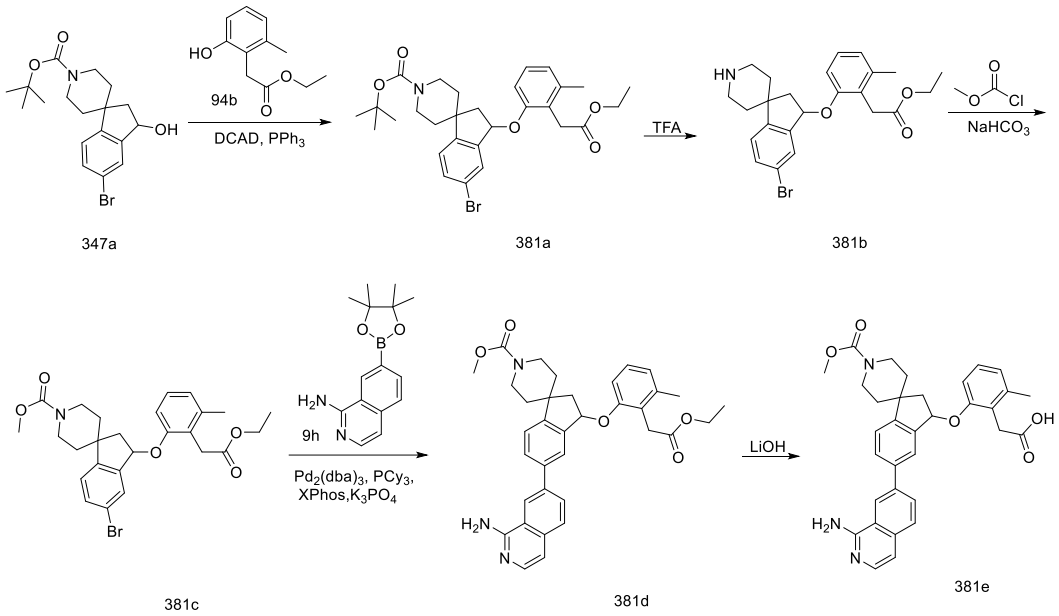
El compuesto **378a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**377a**) (100 mg, 0,219 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (118 mg, 0,437 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 146 µl, 0,437 mmol), PCy_3 (24,52 mg, 0,087 mmol), XPhos (20,84 mg, 0,044 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (40,0 mg, 0,044 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**378a**) (58 mg, 51 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 521,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**378b**)

El compuesto **378b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**378a**) (58 mg, 0,111 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (15,71 mg, 0,656 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**378b**) (26 mg, 24 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H, D2O intercambiable), 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,87 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,0,

1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,10 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,92 – 5,82 (m, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,97 (dd, *J* = 13,7, 4,3 Hz, 1H), 1,81 – 1,45 (m, 8H), 1,41 – 1,21 (m, 2H); MS (ES+): 493,2 (M+1); (ES-): 491,2 (M-1).

Esquema 381



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**381e**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**381a**)

El compuesto **381a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de *ter*-butil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**347a**) (4,6 g, 12,03 mmol) en DCM (210 mL) mediante el uso de PPh_3 (3,79 g, 14,44 mmol), etil 2-(2-hidroxi-6-metilfenil)acetato (**94b**) (2,80 g, 14,44 mmol) y una solución de DCAD (5,30 g, 14,44 mmol) en DCM (70 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BT, *ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**381a**) (2,9 g, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 580,2 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**381b**)

El compuesto **381b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 9, a partir de *ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-

metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**381a**) (2,8 g, 5,01 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de TFA (2,70 mL, 35,1 mmol) y se agitó a RT durante 2 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BU, etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato, TFA (**381b**) (2,25 g, 78 % de rendimiento), y se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 458,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin-1'-carboxilato (**381c**)

El compuesto **381c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato, TFA (**381b**) (0,572 g, 0,999 mmol) en THF (10 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (2,498 mL, 5,00 mmol) y carbonocloridato de metilo (0,116 mL, 1,499 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin-1'-carboxilato (**381c**) (0,45 g, 87 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 538,1 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**381d**)

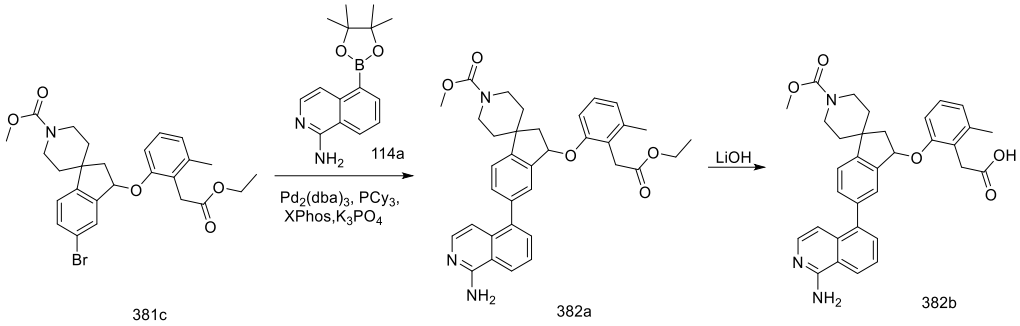
El compuesto **381d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin-1'-carboxilato (**381c**) (220 mg, 0,426 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (230 mg, 0,852 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 284 µl, 0,852 mmol), PCy_3 (47,8 mg, 0,170 mmol), XPhos (20,31 mg, 0,043 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (78 mg, 0,085 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**381d**) (41 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 580,3 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**381e**)

El compuesto **381e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**381d**) (40

mg, 0,069 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 207 µl, 0,207 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**381e**) (20 mg, 53 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,88 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,81 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,08 (m, 3H), 6,86 – 6,77 (m, 1H), 5,99 – 5,84 (m, 1H), 4,17 – 3,90 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 3,18 – 2,77 (m, 2H), 2,69 (dd, *J* = 13,7, 6,7 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,69 (m, 2H), 1,67 – 1,42 (m, 2H); MS (ES+): 552,3 (M+1); (ES-): 550,2 (M-1).

Esquema 382



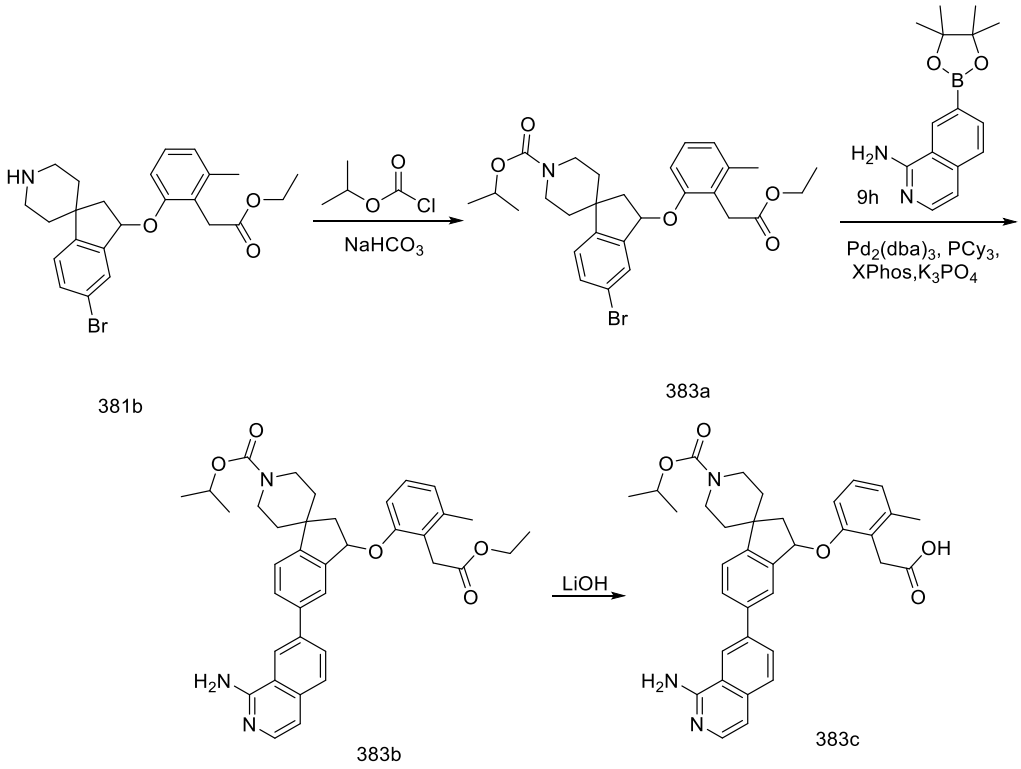
Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**382b**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**382a**)

El compuesto **382a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin-1'-carboxilato (**381c**) (220 mg, 0,426 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (230 mg, 0,852 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 284 µl, 0,852 mmol), PCy_3 (47,8 mg, 0,170 mmol), XPhos (20,31 mg, 0,043 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (78 mg, 0,085 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**382a**) (90 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 580,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**382b**) El compuesto **382b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**382a**) (65 mg, 0,112 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 336 µl, 0,336 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**382b**) (53 mg, 86 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,20 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 – 7,79 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 2H), 7,20 – 7,07 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 6,6, 2,1 Hz, 1H), 5,99 – 5,79 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,17 – 2,85 (m, 2H), 2,76 (dd, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 2,01 – 1,73 (m, 2H), 1,73 – 1,49 (m, 2H); MS (ES+): 552,3 (M+1); (ES-): 550,2 (M-1).

Esquema 383



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**383c**)

Etapa 1: Preparación de isopropil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin-1'-carboxilato (**383a**)

El compuesto **383a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato, TFA (**381b**) (572 mg, 0,999 mmol) en THF (10 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (2498 µl, 5,00 mmol) y carbonocloridato de isopropilo (1499 µl, 1,499 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, isopropil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin-1'-carboxilato (**383a**) (0,47 g, 86 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**383b**)

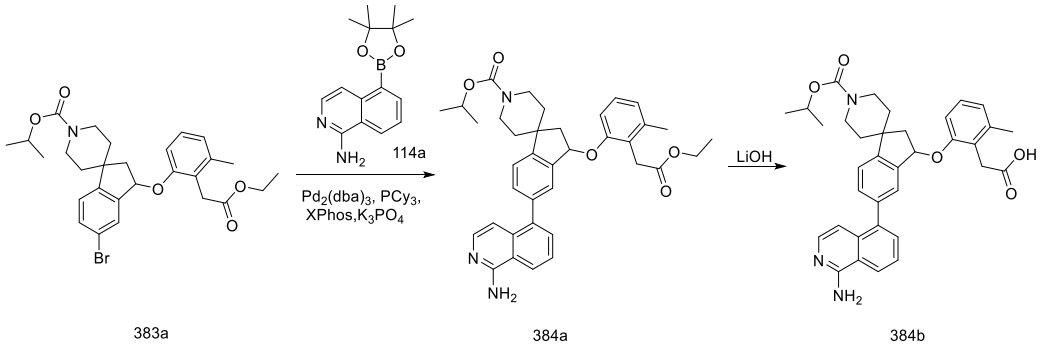
El compuesto **383b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de isopropil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin-1'-carboxilato (**383a**) (230 mg, 0,422 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (228 mg, 0,845 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 282 µl, 0,845 mmol), PCy_3 (47,4 mg, 0,169 mmol), XPhos (20,14 mg, 0,042 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (77 mg, 0,084 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**383b**) (52 mg, 20,26 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**383c**)

El compuesto **383c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**383b**) (50 mg, 0,082 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 247 µl, 0,247 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**383c**) (25 mg, 52 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O

intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,95 – 8,84 (m, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,04 (m, 3H), 6,83 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 5,96 – 5,85 (m, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,16 – 3,83 (m, 2H), 3,62 – 3,40 (m, 2H), 3,15 – 2,77 (m, 2H), 2,75 – 2,60 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,34 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1).

Esquema 384



383a 384a 384b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**384b**)

Etapa 1: Preparación de isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**384a**)

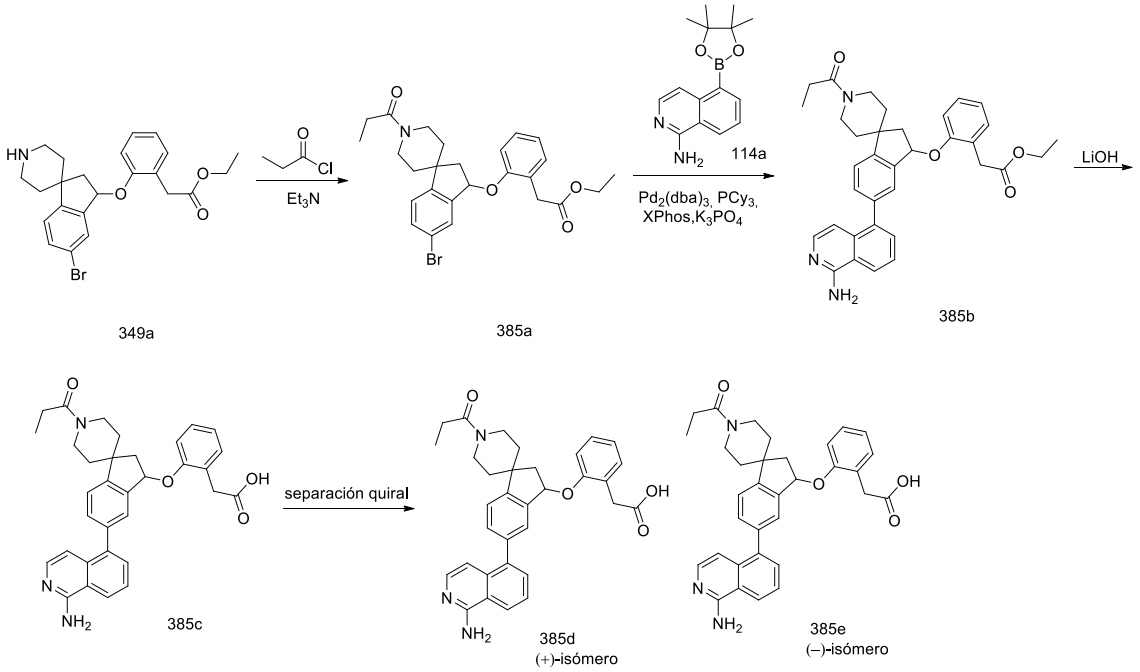
El compuesto **384a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de isopropil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin-1'-carboxilato (**383a**) (230 mg, 0,422 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (228 mg, 0,845 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 282 µl, 0,845 mmol), PCy_3 (47,4 mg, 0,169 mmol), XPhos (20,14 mg, 0,042 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (77 mg, 0,084 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**384a**) (121 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**384b**)

El compuesto **384b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de isopropil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**384a**) (95

mg, 0,156 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 469 µl, 0,469 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isopropoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**384b**) (69 mg, 76 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 1H), 7,67 - 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,21 – 7,08 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,85 – 6,76 (m, 1H), 5,91 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,89 – 4,73 (m, 1H), 4,16 – 3,84 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,19 – 2,83 (m, 2H), 2,76 (dd, *J* = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (dd, *J* = 13,7, 4,4 Hz, 1H), 2,01 – 1,49 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1).

Esquema 385



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**385c**), ácido (+)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**385d**) y ácido (-)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**385e**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**385a**)

A una solución helada de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**349a**) (0,6 g, 1,35 mmol) en DCM (10 mL) se agregó

trietilamina (0,414 mL, 2,97 mmol), cloruro de propionilo (0,153 mL, 1,755 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT durante un período de 5 h. Se eliminó el solvente, y el residuo obtenido se purificó mediante el uso del método P, para obtener etil 2-(2-((5-bromo-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**385a**) (0,4 g, 59 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 500,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**385b**)

El compuesto **385b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**385a**) (200 mg, 0,400 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (216 mg, 0,799 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 266 µl, 0,799 mmol), PCy_3 (44,8 mg, 0,16 mmol), XPhos (19,05 mg, 0,04 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (73,2 mg, 0,08 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**385b**) (161 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 564,4 (M+1).

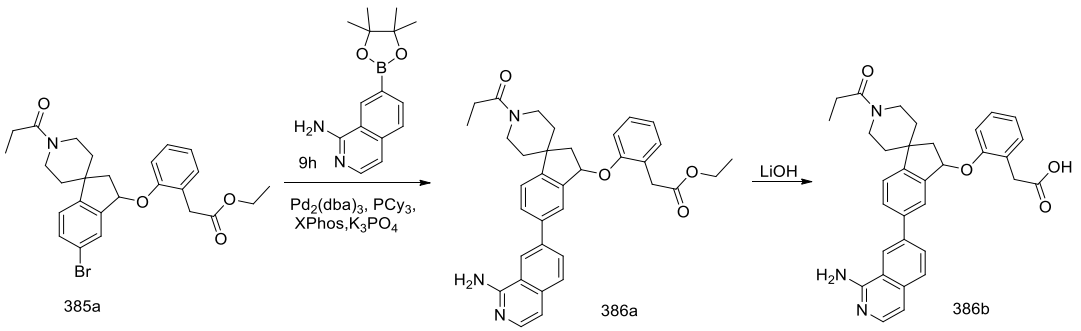
Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**385c**)

El compuesto **385c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**385b**) (140 mg, 0,248 mmol) en MeOH (1,5 mL) y THF (1,5 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 745 µl, 0,745 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**385c**) (65 mg, 49 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13,38 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 – 7,78 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,12 (m, 3H), 7,02 – 6,85 (m, 2H), 6,00 – 5,76 (m, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 3,90 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,16 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,95 – 2,58 (m, 2H), 2,45 – 2,27 (m, 2H), 2,12 (dd, *J* = 13,6, 4,5 Hz, 1H), 2,04 – 1,46 (m, 4H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 536,3 (M+1); (ES-): 534,2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ácido (+)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**385d**) y ácido (-)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**385e**)

Los compuestos **385d** y **385e** se obtuvieron mediante la purificación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**385c**) mediante el uso de HPLC quiral. [Diacel CHIRAL PAK- IA (250*30 mm, 5µ), fase móvil A: 0,1 % de TFA en *n*-hexano, fase móvil B: DCM:MeOH (1:1), isocrática (A:B): 70:30, velocidad de flujo: 30 mL/min] para obtener ácido (+)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético, sal de TFA (**385d**) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,97 – 7,80 (m, 2H), 7,63 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 7,35 – 7,16 (m, 3H), 7,02 – 6,84 (m, 2H), 6,00 – 5,91 (m, 1H), 4,57 – 4,41 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,36 – 3,06 (m, 1H), 2,94 – 2,59 (m, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,20 – 1,55 (m, 5H), 1,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -74,12; $[\alpha]_D$ = +23,808 (C=0,25, MeOH); MS (ES+): 536,20 (M+1) y ácido (-)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético, sal de TFA (**385e**) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 – 7,78 (m, 2H), 7,63 – 7,49 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,04 – 6,86 (m, 2H), 6,00 – 5,90 (m, 1H), 4,55 – 4,39 (m, 1H), 3,98 – 3,81 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,36 – 3,07 (m, 1H), 2,92 – 2,60 (m, 2H), 2,38 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,19 – 1,51 (m, 5H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); $[\alpha]_D$ = -22,448 (C=0,25, MeOH); MS (ES+): 536,20 (M+1).

Esquema 386



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**386b**)

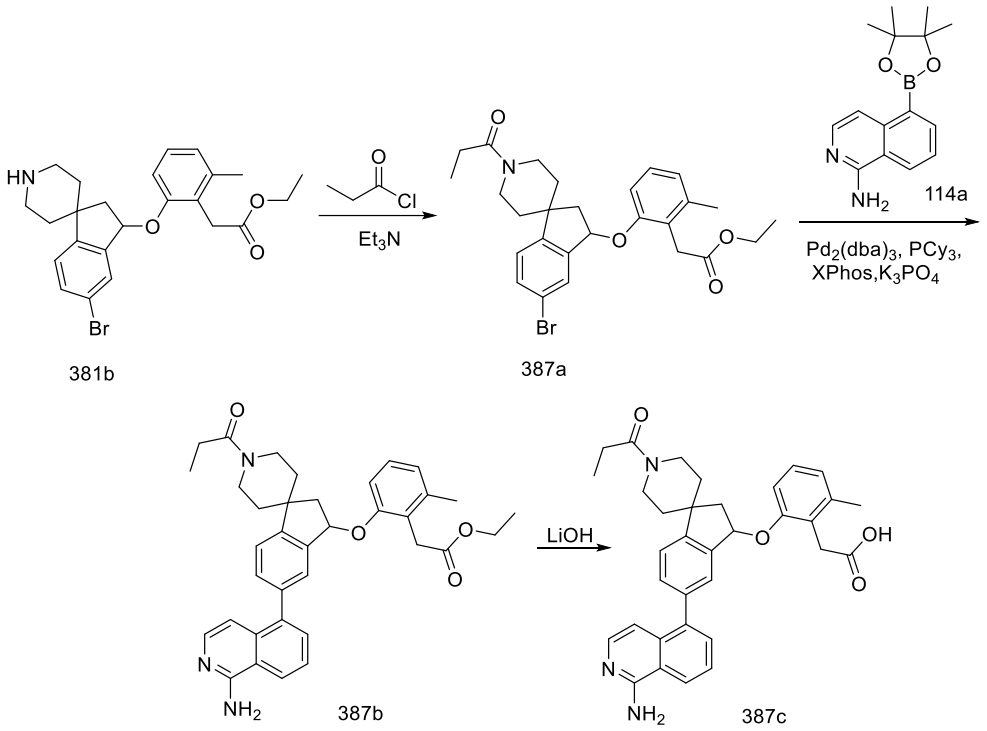
Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**386a**)

El compuesto **386a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**385a**) (200 mg, 0,4 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (216 mg, 0,8 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 266 µl, 0,8 mmol), PCy_3 (44,8 mg, 0,16 mmol), XPhos (19,05 mg, 0,04 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (73,2 mg, 0,08 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**386a**) (43 mg, 19 % de rendimiento) como un gel transparente; MS (ES+): 564,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**386b**)

El compuesto **386b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**386a**) (40 mg, 0,071 mmol) en MeOH (0,5 mL) y THF (0,5 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 213 µl, 0,213 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**386b**) (19 mg, 50 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,15 (m, 4H), 7,00 – 6,87 (m, 1H), 6,01 – 5,91 (m, 1H), 4,58 – 4,36 (m, 1H), 3,98 – 3,77 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,20 – 3,03 (m, 1H), 2,89 – 2,57 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 2H), 2,20 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,46 (m, 4H), 1,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 536,2 (M+1); (ES-): 534,2 (M-1).

Esquema 387



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**387c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**387a**)

El compuesto **387a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 385, a partir de

etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**381b**) (0,57 g, 1,243 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de trietilamina (0,381 mL, 2,74 mmol) y cloruro de propionilo (0,141 mL, 1,617 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, etil 2-(2-((5-bromo-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**387a**) (0,45 g, 70 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 514,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**387b**)

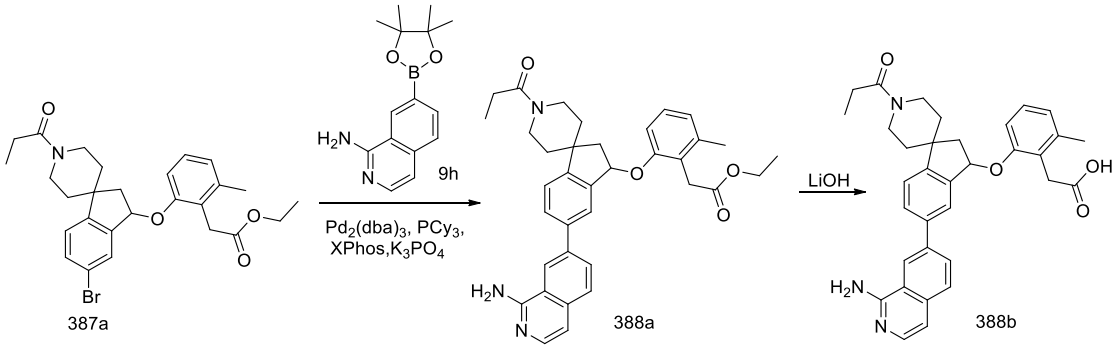
El compuesto **387b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**387a**) (220 mg, 0,428 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (231 mg, 0,855 mmol), K_3PO_4 (solución

acuosa 3 M, 285 µl, 0,855 mmol), PCy_3 (48 mg, 0,171 mmol), XPhos (20 mg, 0,043 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (78 mg, 0,086 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**387b**) (55 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 578,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**387c**)

El compuesto **387c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**387b**) (45 mg, 0,078 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 389 µl, 0,389 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**387c**) (23 mg, 54 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,07 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 – 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 6,3, 2,2 Hz, 1H), 5,97 - 5,87 (m, 1H), 4,54 – 4,37 (m, 1H), 3,89 (t, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,29 – 3,06 (m, 1H), 2,90 – 2,59 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,42 (m, 4H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 550,3 (M+1); (ES-): 548,3 (M-1).

Esquema 388



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**388b**)

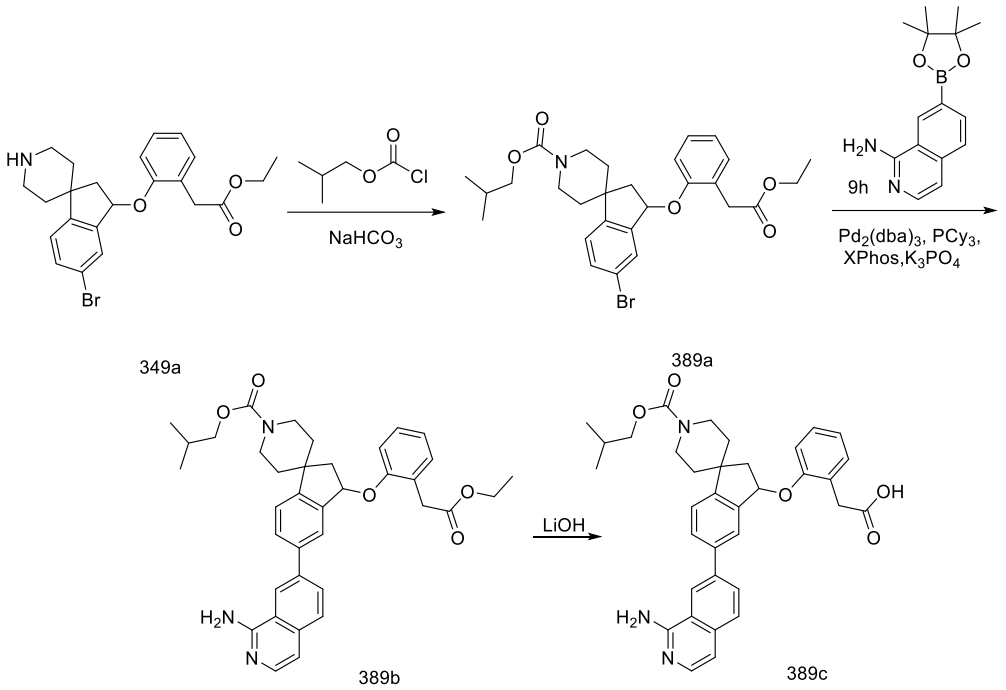
Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**388a**)

El compuesto **388a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**387a**) (220 mg, 0,428 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (231 mg, 0,855 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 285 µl, 0,855 mmol), PCy_3 (48,0 mg, 0,171 mmol), XPhos (20,39 mg, 0,043 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (78 mg, 0,086 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F seguido del método BV, etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**388a**) (50 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 578,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**388b**)

El compuesto **388b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**388a**) (40 mg, 0,069 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 346 µl, 0,346 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propionil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**388b**) (25 mg, 66 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,89 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,12 (m, 3H), 6,83 (dd, *J* = 6,8, 1,9 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 6,8, 4,0 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,88 (t, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,61 – 3,41 (m, 2H), 3,28 – 3,02 (m, 1H), 2,88 – 2,57 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 2,01 – 1,40 (m, 4H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 550,3 (M+1); (ES-): 548,3 (M-1).

Esquema 389



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**389c**)

Etapa 1: Preparación de isobutil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**389a**)

El compuesto **389a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato, TFA (**349a**) (0,56 g, 1,003 mmol) en THF (10 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (2,507 mL, 5,01 mmol) y carbonocloridato de isobutil (0,205 g, 1,504 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, isobutil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**389a**) (0,49 g, 90 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**389b**)

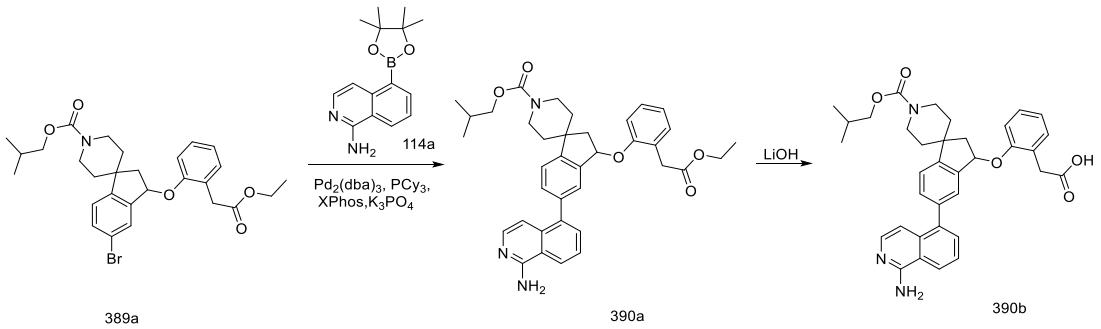
El compuesto **389b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de isobutil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**389a**) (220 mg, 0,404 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (218 mg, 0,808 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 269 µl, 0,808 mmol), PCy_3 (45,3 mg, 0,162 mmol), XPhos (19,26 mg, 0,040 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (74,0 mg, 0,081 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la

preparación y purificación mediante el uso del método F seguido del método BV, isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**389b**) (65 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**389c**)

El compuesto **389c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**389b**) (60 mg, 0,099 mmol) en MeOH (0,6 mL) y THF (0,6 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 296 µl, 0,296 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**389c**) (15 mg, 26 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,88 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 4H), 6,98 – 6,85 (m, 1H), 6,01 – 5,86 (m, 1H), 4,04 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,82 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,47 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,19 – 2,82 (m, 2H), 2,82 – 2,66 (m, 1H), 2,09 (dd, *J* = 13,6, 4,2 Hz, 1H), 1,99 – 1,72 (m, 3H), 1,70 – 1,45 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1).

Esquema 390



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**390b**)

Etapa 1: Preparación de isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**390a**)

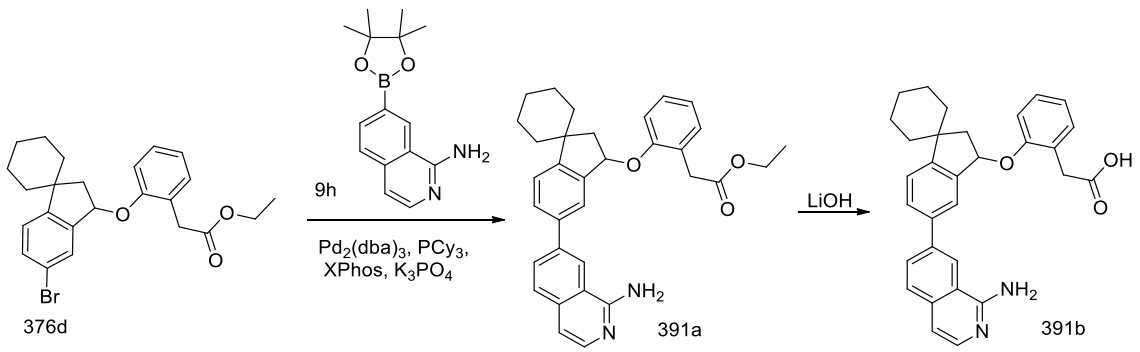
El compuesto **390a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de isobutil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-

dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**389a**) (220 mg, 0,404 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (218 mg, 0,808 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 269 µl, 0,808 mmol), PCy_3 (45,3 mg, 0,162 mmol), XPhos (19,26 mg, 0,04 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (74 mg, 0,081 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F seguido del método BV, isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**390a**) (140 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 608,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**390b**)

El compuesto **390b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**390a**) (120 mg, 0,197 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 987 µl, 0,987 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**390b**) (54 mg, 47 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,97 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,97 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 2H), 5,94 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,19 – 3,93 (m, 2H), 3,82 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,21 – 2,88 (m, 2H), 2,81 (dd, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,10 (dd, *J* = 13,6, 4,5 Hz, 1H), 2,01 – 1,75 (m, 3H), 1,72 – 1,53 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,2 (M-1).

Esquema 391



Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-

1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**391b**)

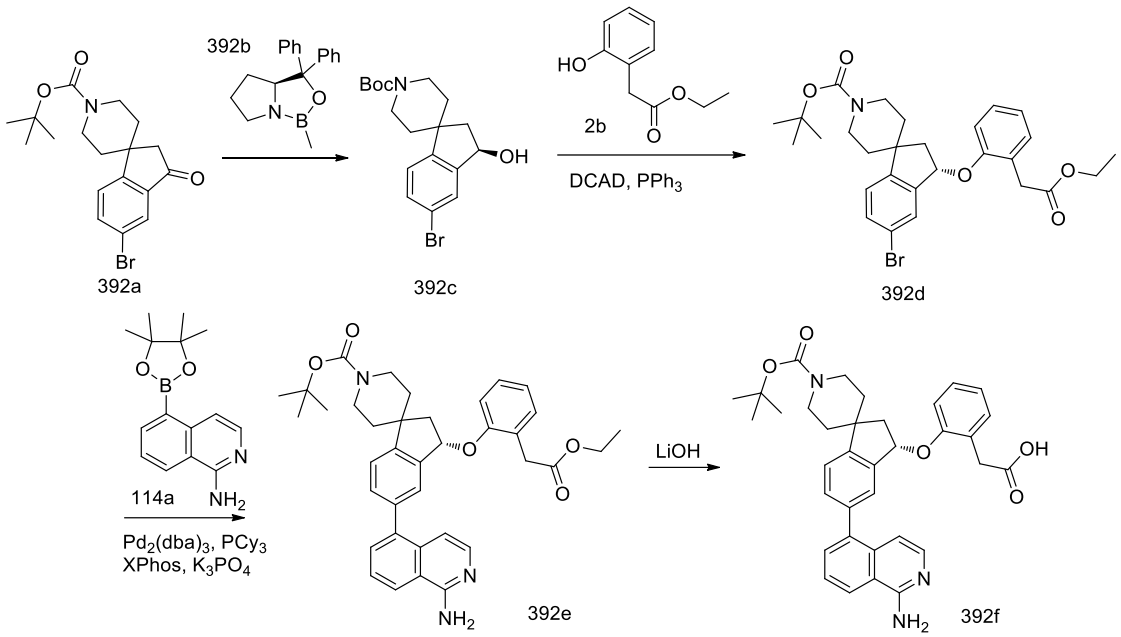
Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**391a**)

El compuesto **391a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**376d**) (120 mg, 0,271 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (146 mg, 0,541 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 180 µl, 0,541 mmol), PCy_3 (30,4 mg, 0,108 mmol), XPhos (25,8 mg, 0,054 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (49,6 mg, 0,054 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**391a**) (62 mg, 45 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 507,3 (M+1); (ES-): 505,2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**391b**)

El compuesto **391b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acetato (**391a**) (62 mg, 0,122 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (19,44 mg, 0,812 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)fenil)acético (**391b**) (28 mg, 22 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,90 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,17 (m, 4H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 5,96 – 5,80 (m, 1H), 3,48 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 2,68 (dd, *J* = 13,7, 7,1 Hz, 1H), 1,96 (dd, *J* = 13,7, 4,5 Hz, 1H), 1,78 – 1,49 (m, 8H), 1,42 – 1,22 (m, 2H); MS (ES+): 479,2 (M+1); (ES-): 477,3 (M-1).

Esquema 392



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(*ter*-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**392f**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil (R)-5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392c**)

El compuesto **392c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado por Nakamura, Yuji; Jojima, Takaaki; Suzuki, Chie; Miyazaki, Shojiro; y Nishi, Takahide en Synlett (2009), (15), 2521-2523, de la siguiente manera. A una solución de (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (**392b**) (0,146 g, 0,526 mmol; CAS N.°: 112022-81-8) en THF anhidro (10 mL) a RT se agregó *ter*-butil 5-bromo-3-oxo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392a**) (2 g, 5,26 mmol; CAS N.° 1160247-30-2) en THF (2 mL) seguido de BH_3.THF (solución 1,0 M en THF; 3,16 mL, 3,16 mmol) y se agitó durante 30 min a RT. La reacción se inactivó mediante MeOH frío y agua (10 mL, 1:4, v/v) y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método J para obtener *ter*-butil (R)-5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392c**) (1,2 g, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,46 – 5,33 (m, 1H), 5,17 – 5,04 (m, 1H), 4,07 – 3,86 (m, 2H), 3,06 – 2,80 (m, 2H), 1,93 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,41 – 1,29 (m, 2H); $[\alpha]_D$ = -12,8 [MeOH, 0,25].

Etapa 2: Preparación de (S)-*ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392d**)

El compuesto **392d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de *ter*-butil (R)-5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392c**)

(1,18 g, 3,09 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de PPh_3 (0,891 g, 3,40 mmol), etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (0,612 g, 3,40 mmol) y una solución de DCAD (1,247 g, 3,40 mmol) en DCM (60 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método V, (S)-*ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392d**) (758 mg, 45 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,2 y 568,2 (M+Na); (ES-) 542,1 y 544,1 (M-1); $[\alpha]_D$ = +53,585 [MeOH, 0,265].

Etapa 3: Preparación de (S)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392e**)

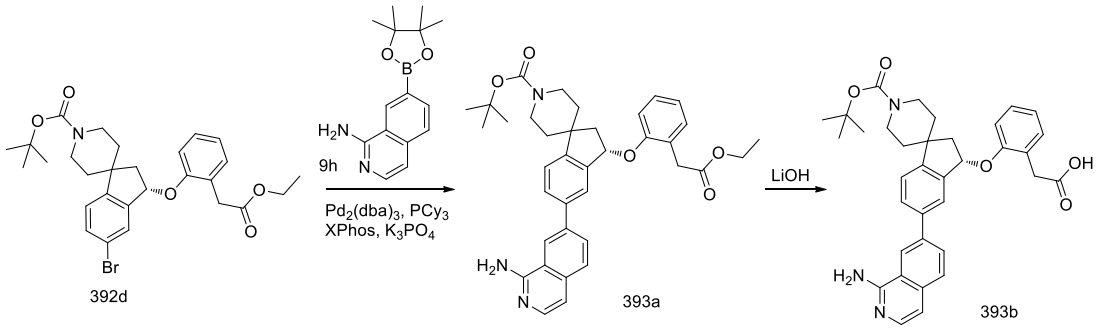
El compuesto **392e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (S)-*ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392d**) (100 mg, 0,184 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (99 mg, 0,367 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 122 µl, 0,367 mmol), PCy_3 (20,60 mg, 0,073 mmol), XPhos (17,51 mg, 0,037 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (33,6 mg, 0,037 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (S)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392e**) (76 mg, 68 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 608,3 (M+1); (ES-): 606,3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(*ter*-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**392f**)

El compuesto **392f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392e**) (76 mg, 0,125 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (13,19 mg, 0,551 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(*ter*-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**392f**) (49 mg, 46 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H),

7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 7,00 – 6,87 (m, 2H), 5,98 – 5,88 (m, 1H), 4,11 – 3,87 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,12 – 2,72 (m, 3H), 2,14 – 2,01 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,62 – 1,53 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,3 (M-1); $[\alpha]_D$ = +21,176 [MeOH, 0,255].

Esquema 393



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**393b**)

Etapa 1: Preparación de (S)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**393a**)

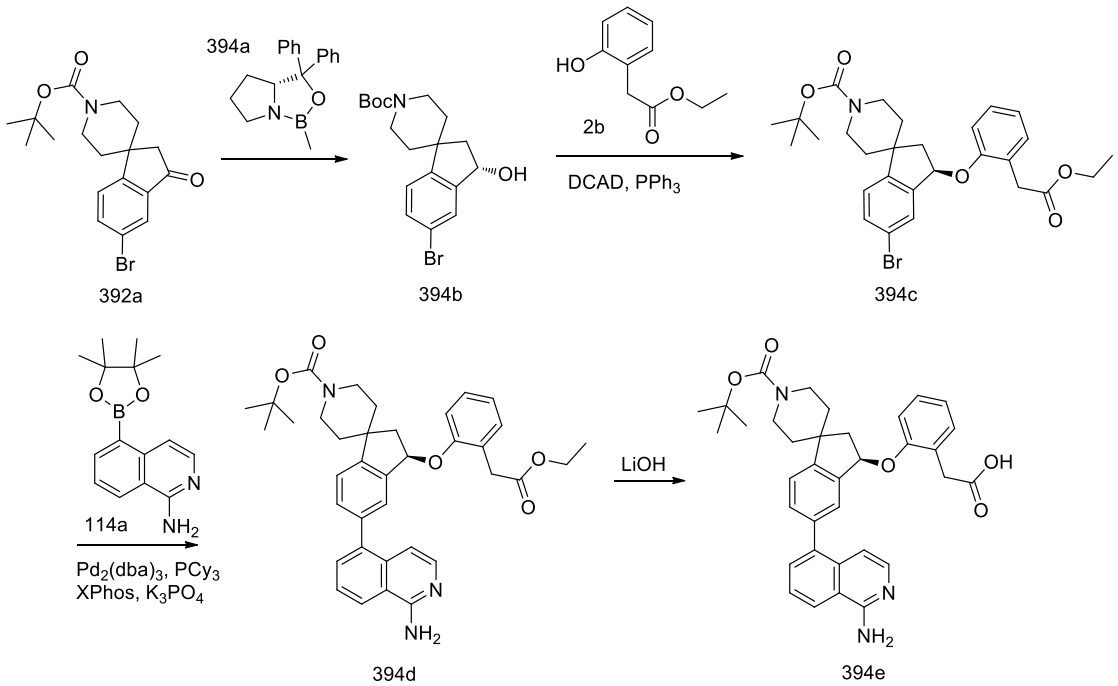
El compuesto **393a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (S)-*ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392d**) (100 mg, 0,184 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (99 mg, 0,367 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 122 µl, 0,367 mmol), PCy_3 (21 mg, 0,073 mmol), XPhos (9 mg, 0,018 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34 mg, 0,037 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (S)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**393a**) (66 mg, 59 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 608,4 (M+1); (ES-): 606,3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**393b**)

El compuesto **393b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**393a**) (66 mg, 0,109 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (13,19 mg, 0,551 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso

del método M, ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**393b**) (33 mg, 31 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,90 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,17 (m, 4H), 6,99 – 6,88 (m, 1H), 6,00 – 5,88 (m, 1H), 4,10 – 3,88 (m, 2H), 3,48 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 3,11 – 2,81 (m, 2H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,07 (dd, *J* = 13,7, 4,2 Hz, 1H), 1,95 – 1,71 (m, 2H), 1,68 – 1,50 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,3 (M-1); $[\alpha]_D$ = +80,0 [MeOH, 0,255].

Esquema 394



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**394e**)

Etapa 1: Preparación de *(S)-ter*-butil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**394b**)

El compuesto **394b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado por Nakamura, Yuji; Jojima, Takaaki; Suzuki, Chie; Miyazaki, Shojiro; y Nishi, Takahide en Synlett (2009), (15), 2521-2523, como se describe en la etapa 1 del esquema 392, a partir de *ter*-butil 5-bromo-3-oxo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392a**) (2 g, 5,26 mmol) en THF (2 mL) mediante el uso de (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (**394a**) (1,458 g, 5,26 mmol; CAS N.°: 112022-83-0) en THF anhidro (20

mL) y BH_3.THF (solución 1,0 M en THF; 3,16 mL, 3,16 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método J, *(S)-ter*-butil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**394b**) (1,3 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 – 7,36 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 5,48 – 5,32 (m, 1H), 5,14 – 5,00 (m, 1H), 4,05 – 3,80 (m, 2H), 3,05 – 2,72 (m, 2H), 1,91 – 1,76 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,55 – 1,31 (m, 13H); $[\alpha]_D$ = +13,091 [MeOH, 0,275].

Etapa 2: Preparación de (R)-*ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**394c**)

El compuesto **394c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de *(S)-ter*-butil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**394b**) (1,1 g, 2,88 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de PPh_3 (0,830 g, 3,17 mmol), etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (0,570 g, 3,17 mmol) y una solución de DCAD (1,162 g, 3,17 mmol) en DCM (60 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método V, (R)-*ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**394c**) (601 mg, 1,104 mmol, 38,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 566,2 y 568,1 (M+Na); (ES-): 542,1 y 544,1 (M-1); $[\alpha]_D$ = -62,857 [MeOH, 0,245].

Etapa 3: Preparación de (R)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**394d**)

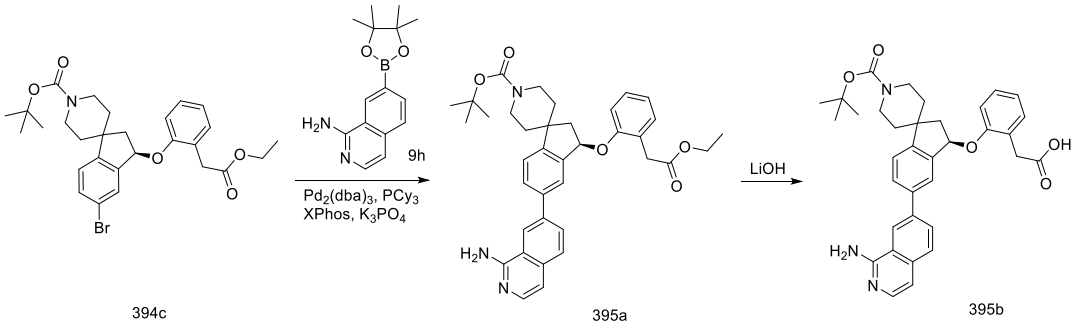
El compuesto **394d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (R)-*ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**394c**) (100 mg, 0,184 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (99 mg, 0,367 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 122 µl, 0,367 mmol), PCy_3 (21 mg, 0,073 mmol), XPhos (18 mg, 0,037 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (34 mg, 0,037 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (R)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**394d**) (80 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 608,3 (M+1); (ES-): 606,3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**394e**)

El compuesto **394e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**394d**) (80 mg, 0,132 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (13,19 mg, 0,551 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**394e**) (51 mg, 48 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 6,06 – 5,83 (m, 1H), 4,11 – 3,87 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,12 – 2,72 (m, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,63 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,3 (M-1); $[\alpha]_D$ = -28,462 [MeOH, 0,26].

Esquema 395



394c 395a 395b

Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**395b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**395a**)

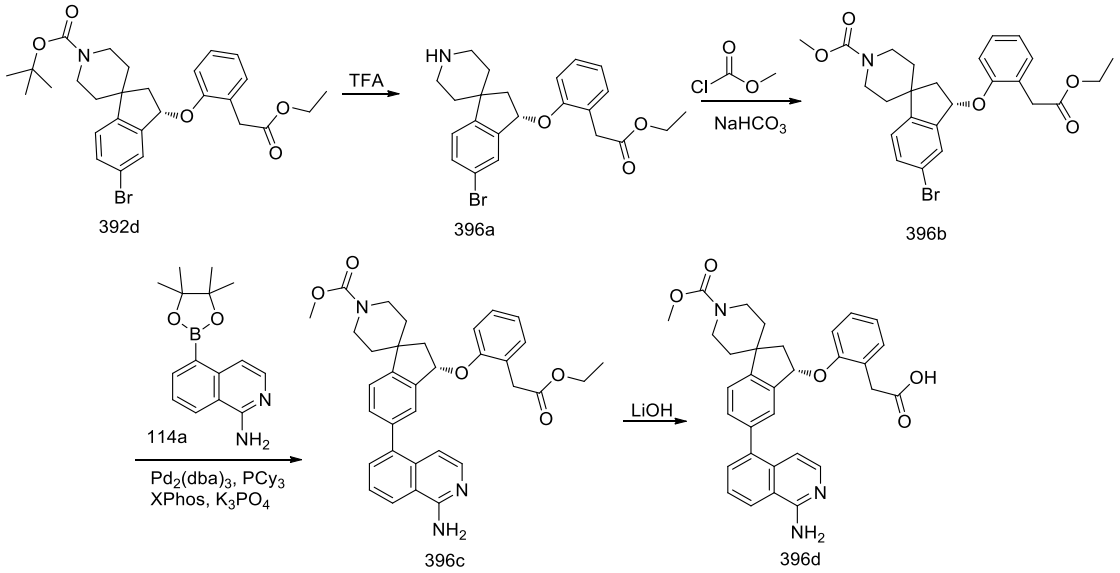
El compuesto **395a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (R)-*ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**394c**) (100 mg, 0,184 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (99 mg, 0,367 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 122 µl, 0,367 mmol), PCy_3 (21 mg, 0,073 mmol), XPhos (18 mg, 0,037 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34 mg, 0,037 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (R)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-

piperidin]-1'-carboxilato (**395a**) (63 mg, 56 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 608,3 (M+1); (ES-): 606,3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**395b**)

El compuesto **395b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-*ter*-butil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**395a**) (63 mg, 0,104 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (13 mg, 0,551 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**395b**) (27 mg, 25 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,16 (m, 4H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,98 – 5,89 (m, 1H), 4,11 – 3,88 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,12 – 2,81 (m, 2H), 2,80 – 2,67 (m, 1H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,72 (m, 2H), 1,66 – 1,49 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); MS (ES+): 580,3 (M+1); (ES-): 578,4 (M-1); $[\alpha]_D$ = -98,462 [MeOH, 0,26].

Esquema 396



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**396d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**396a**)

El compuesto **396a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 9, a partir de (S)-*ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392d**) (500 mg, 0,918 mmol) en DCM (5 mL) mediante el uso de TFA (707 µl, 9,18 mmol) para obtener después de la preparación, (S)-etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**396a**) (400 mg, 0,900 mmol), y se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 444,1 y 446,1 (M+1); (ES-): 442,2 y 444,2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (S)-metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**396b**)

El compuesto **396b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de una solución de (S)-etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato, TFA (**396a**) (400 mg, 0,716 mmol) en THF (10 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (1791 µl, 3,58 mmol) y carbonocloridato de metilo (83 µl, 1,075 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, (S)-metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**396b**) (350 mg, 97 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 524,2 y 526,1 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (S)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**396c**)

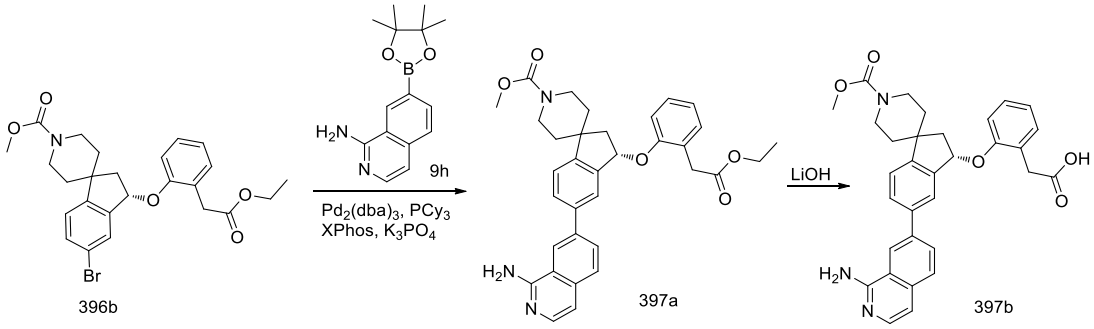
El compuesto **396c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (S)-metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**396b**) (100 mg, 0,199 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (108 mg, 0,398 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 133 µl, 0,398 mmol), PCy_3 (22 mg, 0,08 mmol), XPhos (19 mg, 0,04 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (37 mg, 0,04 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (S)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**396c**) (60 mg, 53 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**396d**)

El compuesto **396d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**396c**) (60 mg, 0,106

mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (14,30 mg, 0,597 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**396d**) (35 mg, 33 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ13,27 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,2 hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,3 hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 7,00 – 6,93 (m, 1H), 6,93 – 6,85 (m, 1H), 5,94 (dd, *J* = 6,8, 4,5 hz, 1H), 4,14 – 3,92 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,44 (d, *J* = 1,4 hz, 2H), 3,18 – 2,88 (m, 2H), 2,80 (dd, *J* = 13,7, 6,9 hz, 1H), 2,10 (dd, *J* = 13,7, 4,5 hz, 1H), 2,00 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,49 (m, 2H); MS (ES+) 538,2 (M+1); (ES-) 536,3 (M-1); $[\alpha]_D$ = +50,4 [MeOH, 0,25].

Esquema 397



Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**397b**)

Etapa 1: Preparación de (S)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**397a**)

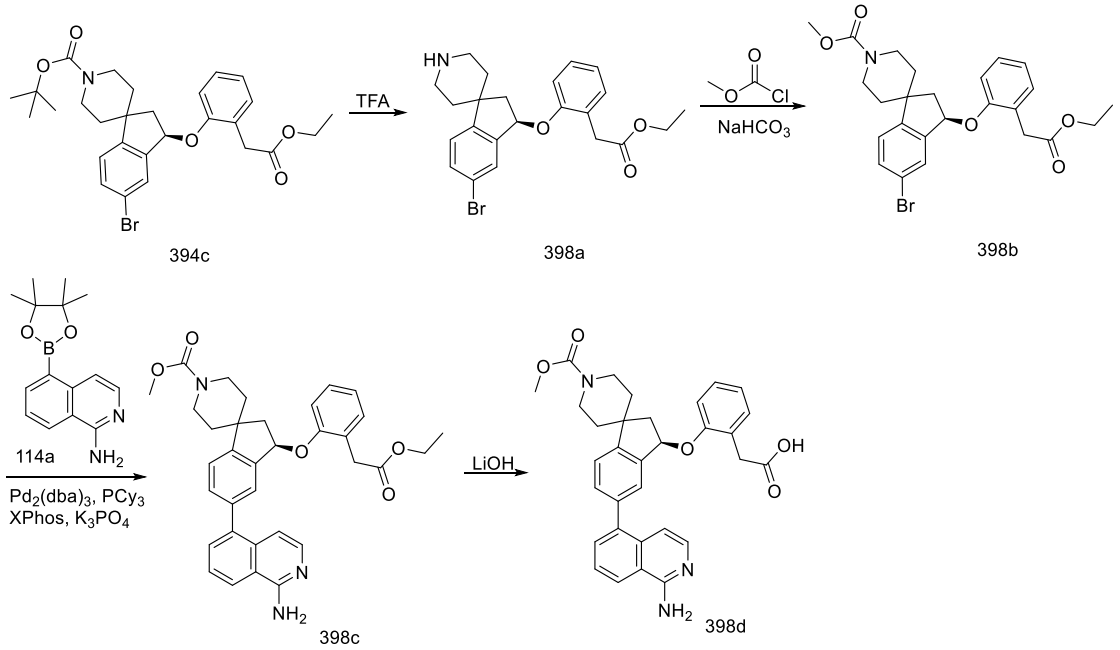
El compuesto **397a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (S)-metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**396b**) (100 mg, 0,2 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (108 mg, 0,398 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 133 µl, 0,398 mmol), PCy_3 (22 mg, 0,08 mmol), XPhos (10 mg, 0,02 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (36,5 mg, 0,04 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (S)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**397a**) (63 mg, 56 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,3 (M+1); (ES-):

564,2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**397b**)

El compuesto **397b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (S)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**397a**) (63 mg, 0,111 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (14,30 mg, 0,597 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (S)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**397b**) (38 mg, 36 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,08 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,89 (d, *J* = 1,7 hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,5, 1,6 hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 hz, 1H), 7,94 – 7,84 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 hz, 1H), 7,36 – 7,19 (m, 4H), 6,98 – 6,88 (m, 1H), 5,95 (dd, *J* = 6,8, 4,1 hz, 1H), 4,12 – 3,93 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 3,5 hz, 2H), 3,15 – 2,82 (m, 2H), 2,74 (dd, *J* = 13,8, 6,8 hz, 1H), 2,08 (dd, *J* = 13,7, 4,2 hz, 1H), 1,98 – 1,74 (m, 2H), 1,71 – 1,47 (m, 2H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,2 (M-1); $[\alpha]_D$ = +89,6 [MeOH, 0,25].

Esquema 398



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**398d**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-

piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**398a**)

El compuesto **398a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 9, a partir de (R)-*ter*-butil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**394c**) (450 mg, 0,826 mmol) en DCM (5 mL) mediante el uso de TFA (637 µl, 8,26 mmol) y se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener (R)-etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**398a**) (360 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite transparente que se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 444,1 y 446,1 (M+1); (ES-): 442,2 y 444,1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (R)-metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**398b**)

El compuesto **398b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de una solución de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato, TFA (**398a**) (400 mg, 0,716 mmol) en THF (10 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (1791 µl, 3,58 mmol) y carbonocloridato de metilo (83 µl, 1,075 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, (R)-metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**398b**) (230 mg, 64 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 524,2 y 526,1 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (R)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**398c**)

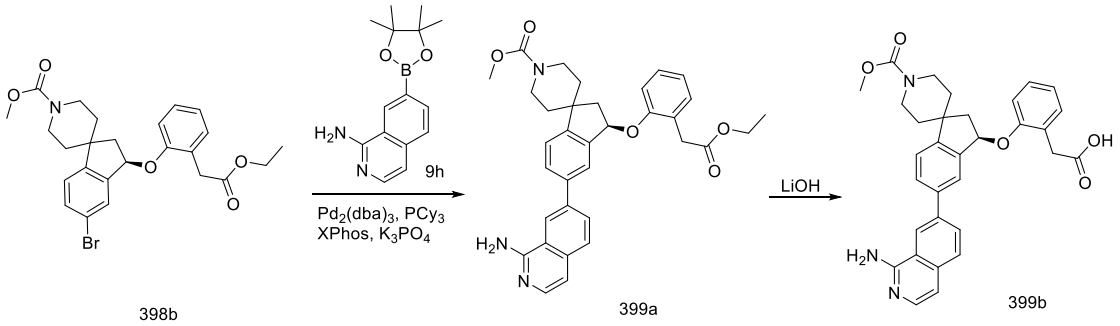
El compuesto **398c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (R)-metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**398b**) (100 mg, 0,199 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (108 mg, 0,398 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 133 µl, 0,398 mmol), PCy_3 (22,33 mg, 0,080 mmol), XPhos (18,98 mg, 0,040 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (36,5 mg, 0,040 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (R)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**398c**) (65 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,3 (M+1); $[\alpha]_D$ = -38,82 [MeOH, 0,17].

Etapa 4: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**398d**)

El compuesto **398d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**398c**) (65 mg, 0,115 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (14,30 mg, 0,597 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**398d**) (44 mg, 41 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ13,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,2 hz, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,88 – 7,77 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,2 hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 hz, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,3 hz, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 6,00 – 5,89 (m, 1H), 4,20 – 3,93 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,44 (d, J = 1,4 hz, 2H), 3,19 – 2,87 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 13,7, 6,9 hz, 1H), 2,10 (dd, J = 13,7, 4,5 hz, 1H), 2,00 – 1,73 (m, 2H), 1,73 – 1,53 (m, 2H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,3 (M-1); $[\alpha]_D$ = -34,62 [MeOH, 0,26].

Esquema 399



398b 399a 399b

Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**399b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**399a**)

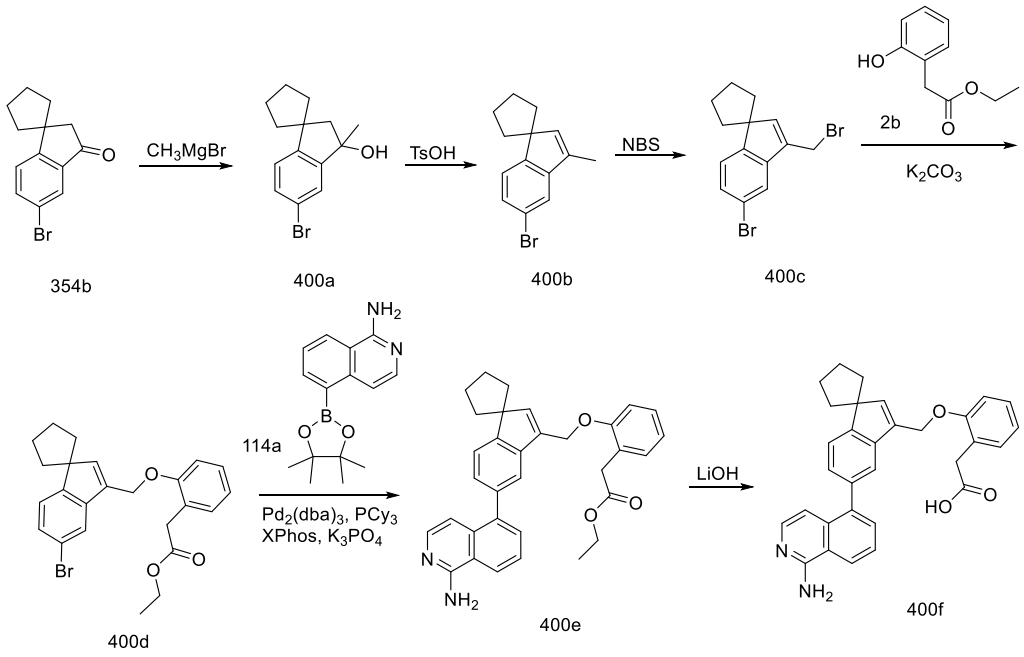
El compuesto **399a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de(R)-metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**398b**) (100 mg, 0,199 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (108 mg, 0,398 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 133 µl, 0,398 mmol), PCy_3 (22,33 mg, 0,080 mmol), XPhos (18,98 mg, 0,040 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (36,5 mg, 0,04 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, (R)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-

piperidin]-1'-carboxilato (**399a**) (63 mg, 56 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 566,3 (M+1); $[\alpha]_D$ = -93,6 [MeOH, 0,25].

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**399b**)

El compuesto **399b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**399a**) (63 mg, 0,111 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (14,30 mg, 0,597 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**399b**) (33 mg, 31 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,08 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,13 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,89 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,6, 1,6 hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 hz, 1H), 7,95 – 7,83 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,9 hz, 1H), 7,37 – 7,16 (m, 4H), 7,02 – 6,85 (m, 1H), 6,04 – 5,80 (m, 1H), 4,12 – 3,93 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 3,5 hz, 2H), 3,15 – 2,82 (m, 2H), 2,80 – 2,66 (m, 1H), 2,08 (dd, *J* = 13,6, 4,3 hz, 1H), 1,95 – 1,71 (m, 2H), 1,69 – 1,46 (m, 2H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,2 (M-1); $[\alpha]_D$ = -106,4 [MeOH, 0,25].

Esquema 400



Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acético (**400f**)

Etapa 1: Preparación de 5'-bromo-3'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-ol (**400a**)

A una solución de bromuro de metilmagnesio (1 M en THF; 15,09 mL, 15,09 mmol) se le agregó 5'-bromoespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'(2'H)-ona (**354b**) (2 g, 7,54 mmol) en THF (10 mL) a RT y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua helada, se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl (sat.) (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método J para obtener 5'-bromo-3'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-ol (**400a**) (1,8 g, 85 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,7 hz, 1H), 5,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 2,14 – 1,98 (m, 2H), 1,89 – 1,77 (m, 4H), 1,77 – 1,65 (m, 4H), 1,47 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 5'-bromo-3'-metilespiro[ciclopentan-1,1'-indeno] (**400b**)

A una solución de 5'-bromo-3'-metil-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-ol (**400a**) (1,8g, 6,40 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó TsOH (0,061 g, 0,320 mmol) a RT y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método J para obtener 5'-bromo-3'-metielspiro[ciclopentan-1,1'-indeno] (**400b**) (1,35 g, 80 % de rendimiento) como un aceite transparente; 1H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 6,32 – 6,25 (m, 1H), 2,04 (d, *J* = 1,6 hz, 3H), 2,00 – 1,77 (m, 6H), 1,75 – 1,64 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de 5'-bromo-3'-(bromometil)espiro[ciclopentan-1,1'-indeno] (**400c**)

El compuesto **400c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 231, a partir de 5'-bromo-3'-metilespiro[ciclopentan-1,1'-inden] (**400b**) (500 mg, 1,900 mmol) en tetracloruro de carbono (10 mL) mediante el uso de NBS (338 mg, 1,900 mmol) y peróxido de benzoilo (46,0 mg, 0,190 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método J, 5'-bromo-3'-(bromometil)espiro[ciclopentan-1,1'-indeno] (**400c**) (200 mg, 31 % de rendimiento); ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,01 – 1,84 (m, 6H), 1,78 – 1,66 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5'-bromoespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acetato (**400d**)

El Compuesto **400d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 106, a partir de 5'-bromo-3'-(bromometil)espiro[ciclopentan-1,1'-indeno] (**400c**) (200 mg, 0,585 mmol) en DMF (2 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (105 mg, 0,585 mmol), K_2CO_3 (162 mg, 1,169 mmol) y agitar a 60 °C durante 1 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método J, etil 2-(2-((5'-bromoespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acetato (**400d**) (90 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, *J* = 1,2 hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,1 hz, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 6,65 – 6,60 (m, 1H), 5,02 (d, *J* = 1,5 hz, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,1 hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,07 – 1,81 (m, 6H), 1,81 – 1,68 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,1 hz, 3H).

Etapa 5: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acetato (**400e**)

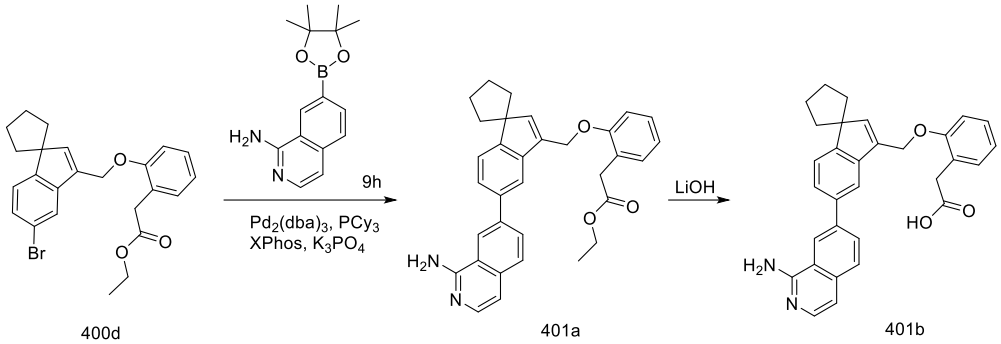
El compuesto **400e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5'-bromoespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acetato (**400d**) (90 mg, 0,204 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (110 mg, 0,408 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3M, 136 µl, 0,408 mmol), PCy_3 (22,87 mg, 0,082 mmol), XPhos (19,44 mg, 0,041 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37,3 mg, 0,041 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acetato (**400e**) (61 mg, 59 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 505,3 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acético (**400f**)

El compuesto **400f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acetato (**400e**) (61 mg, 0,121 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (14,65 mg, 0,612 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acético (**400f**) (38 mg, 39 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,3 hz, 1H), 7,98 – 7,76 (m, 2H), 7,60 (t, *J* = 9,2 hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,31 – 6,98 (m, 5H), 6,96 – 6,83 (m,

1H), 6,78 – 6,65 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,14 – 1,89 (m, 6H), 1,87 – 1,72 (m, 2H); MS (ES+): 477,2 (M+1); (ES-): 475,3 (M-1).

Esquema 401



Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)ácetico (**401b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acetato (**401a**)

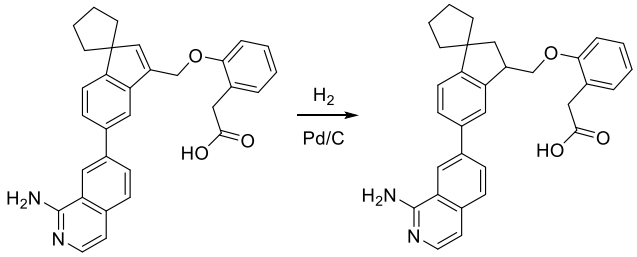
El compuesto **401a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5'-bromoespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acetato (**400d**) (110 mg, 0,249 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (135 mg, 0,498 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 166 µl, 0,498 mmol), PCy_3 (28,0 mg, 0,10 mmol), XPhos (23,76 mg, 0,050 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (45,6 mg, 0,050 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acetato (**401a**) (52 mg, 41 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 505,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)ácetico (**401b**)

El compuesto **400f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acetato (**401a**) (52 mg, 0,103 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (17,90 mg, 0,748 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acético (**401b**) (28 mg, 24 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,5,

1,6 hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,5 hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,7 hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,9, 1,7 hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,14 (m, 4H), 6,92 (td, *J* = 7,3, 1,2 hz, 1H), 6,73 – 6,68 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,07 – 1,91 (m, 6H), 1,86 – 1,73 (m, 2H); MS (ES+): 477,2 (M+1); (ES-): 475,2 (M-1).

Esquema 402

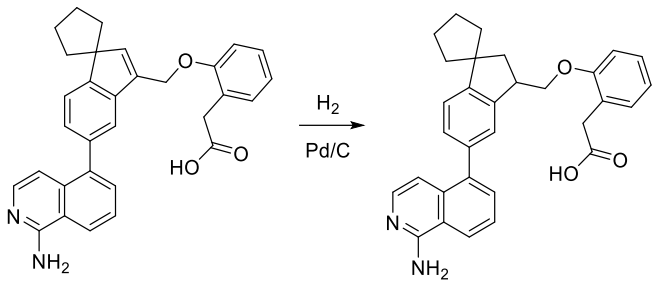


401b 402a

Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acético (**402a**)

El Compuesto **402a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 302, a partir de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acético (**401b**) (22 mg, 0,046 mmol) en MeOH (10 mL) mediante el uso de Pd/C (10 % en peso 9,83 mg) y se agitó durante 2 h a RT en una atmósfera de H_2 para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acético (**402a**) (20 mg, 91 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,96 – 8,88 (m, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1,6 hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,5 hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,0, 1,8 hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,1 hz, 1H), 6,89 (td, *J* = 7,4, 1,1 hz, 1H), 4,57 – 4,45 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 8,7 hz, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 1H), 1,90 – 1,71 (m, 8H); MS (ES+): 479,3 (M+1); (ES-): 477,3 (M-1).

Esquema 403

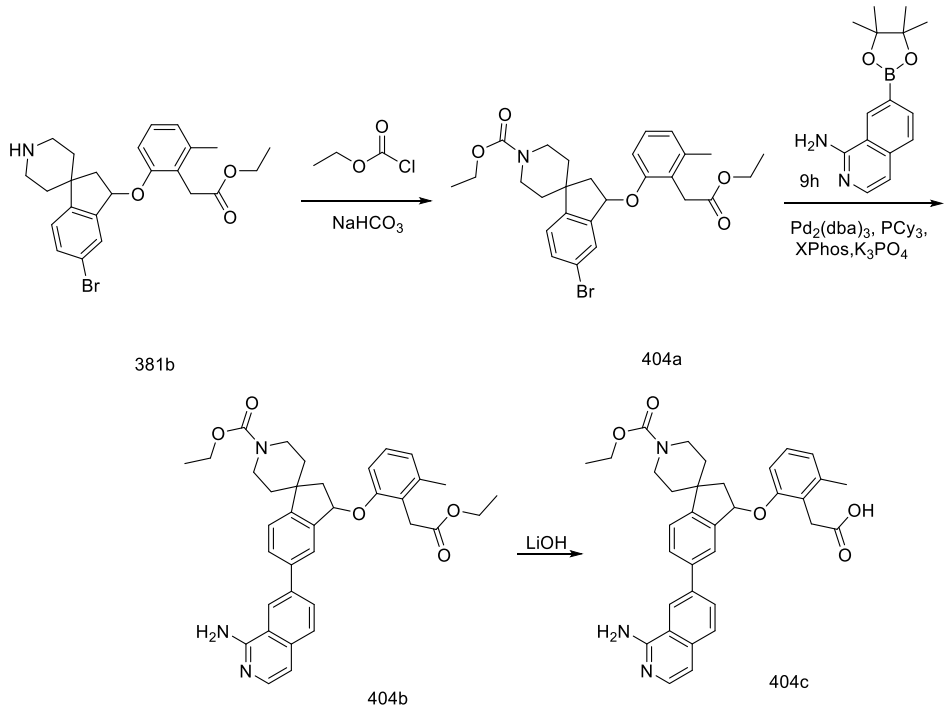


400f 403a

Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acético (**403a**)

El Compuesto **403a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 302, a partir de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)espiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acético (**400f**) (23 mg, 0,048 mmol) en MeOH (10 mL) mediante el uso de Pd/C (10 % en peso 10,27 mg) y se agitó durante 2 h a RT en una atmósfera de H_2 para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)metoxi)fenil)acético (**403a**) (5 mg, 22 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,57 (d, *J* = 8,1 hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,2 hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,8, 1,6 hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,07 – 6,95 (m, 2H), 6,87 (td, *J* = 7,4, 1,1 hz, 1H), 4,43 – 4,32 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 1H), 3,72 – 3,59 (m, 1H), 3,44 (d, *J* = 3,4 hz, 2H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,92 – 1,57 (m, 8H); MS (ES+): 479,2 (M+1); (ES-): 477,2 (M-1).

Esquema 404



381b 404a 404b 404c

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenilo)acético (**404c**)

Etapa 1: Preparación de etil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin-1'-carboxilato (**404a**)

El compuesto **404a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 370, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato, TFA (**381b**) (0,572 g, 1 mmol) en THF (10 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (2,500 mL, 5,00 mmol) y carbonocloridato de etilo (0,143 mL, 1,50 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, etil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**404a**) (0,32 g, 60 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 552,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de etil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**404b**)

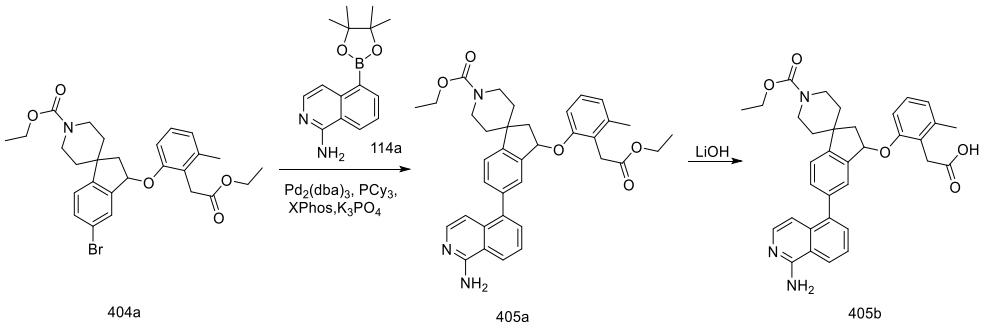
El compuesto **404b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin-1'-carboxilato (**404a**) (160 mg, 0,302 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (163 mg, 0,603 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 201 µl, 0,603 mmol), PCy_3 (33,8 mg, 0,121 mmol), XPhos (14,38 mg, 0,03 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (55,2 mg, 0,06 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la

preparación y purificación mediante el uso del método F seguido del método M, etil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**404b**) (42 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 594,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenilo)acético (**404c**)

El compuesto **404c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**404b**) (40 mg, 0.067 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 202 µl, 0,202 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**404c**) (22 mg, 58 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,89 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1,6 hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 hz, 1H), 7,95 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 hz, 1H), 7,32 – 7,10 (m, 3H), 6,85 – 6,76 (m, 1H), 6,05 – 5,83 (m, 1H), 4,16 - 3,89 (m, 4H), 3,62 – 3,41 (m, 2H), 3,14 – 2,77 (m, 2H), 2,70 (dd, *J* = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,16 – 1,99 (m, 1H), 1,97 – 1,72 (m, 2H), 1,69 – 1,44 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,1 hz, 3H); MS (ES+): 566,3 (M+1); (ES-): 564,3 (M-1).

Esquema 405



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenilo)acético (**405b**)

Etapa 1: Preparación de etil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**405a**)

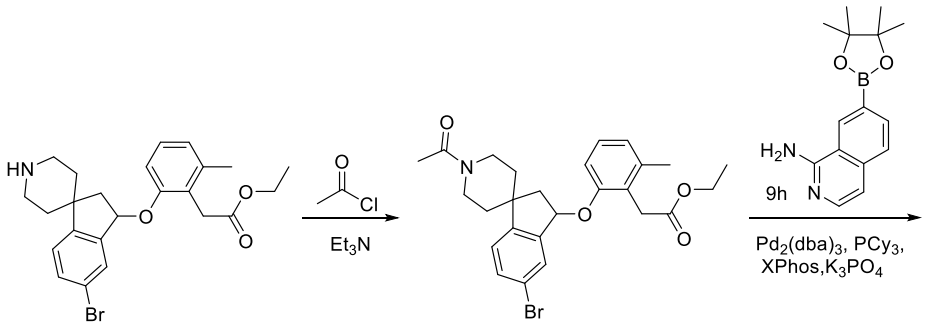
El compuesto **405a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin-1'-carboxilato (**404a**) (160 mg, 0,302 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (163 mg, 0,603 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 201 µl, 0,603 mmol), PCy_3 (33,8 mg, 0,121 mmol), XPhos (14,38 mg, 0,030 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (55,2 mg, 0,06 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, etil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**405a**) (65 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 594,3 (M+1).

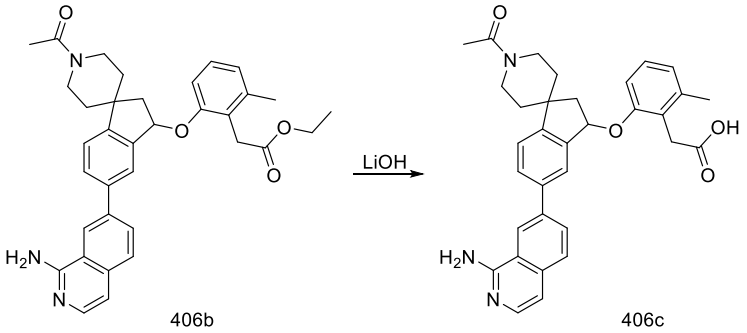
Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenilo)acético (**405b**)

El compuesto **405b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**405a**) (50 mg, 0,084 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 253 µl, 0,253 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(etoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**405b**) (32 mg, 67 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,2 hz, 1H), 7,94 – 7,75 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,2 hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 hz, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 2H), 7,21 – 7,04 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,3 hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 6,8, 2,0 hz, 1H), 5,97 – 5,85 (m, 1H), 4,19 – 3,86 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,20 – 2,82 (m, 2H), 2,76 (dd, *J* = 13,8, 6,9 hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (dd, *J* = 13,1, 3,9 hz, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,53 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,1 hz, 3H); MS (ES+): 566,3 (M+1); (ES-): 564,3 (M-1).

Esquema 406



381b 406a



406b 406c

Preparación de ácido 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**406c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((1'-acetil-5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**406a**)

El compuesto **406a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 385, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato, TFA (**381b**) (0,7 g, 1,223 mmol) mediante el uso de trietilamina(0,545 mL, 3,91 mmol) y se agitó durante 2 h a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método O, etil 2-(2-((1'-acetil-5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**406a**) (0,49 g, 80 % de rendimiento) como un gel transparente; MS (ES+): 500,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenilo)acetato (**406b**)

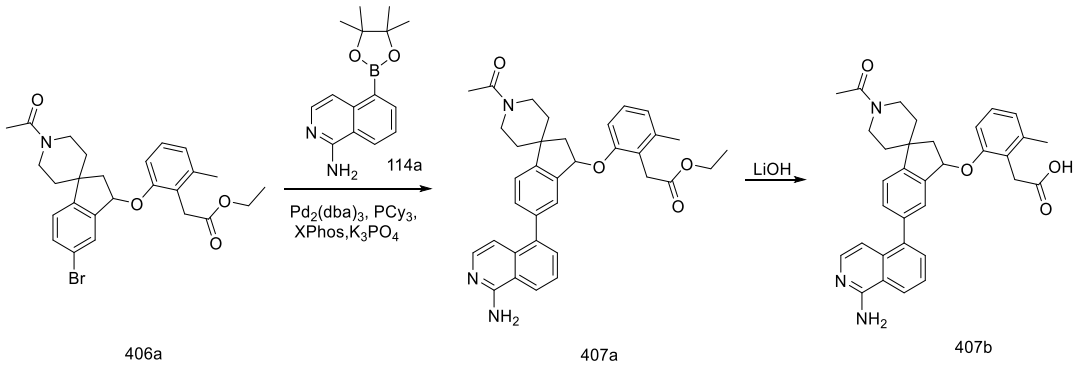
El compuesto **406b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((1'-acetil-5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**406a**) (240 mg, 0,48 mmol) en dioxano/2-MeTHF (3 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (259 mg, 0,959 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 320 µl, 0,959 mmol), PCy_3 (53,8 mg, 0,192 mmol), XPhos (22,86 mg, 0,048 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (88 mg, 0,096 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la

preparación y purificación mediante el uso del método F, etil 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenilo)acetato (**406b**) (51 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 564,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**406c**)

El compuesto **406c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**406b**)(47 mg, 0,083 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 334 µl, 0,334 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenilo)acético (**406c**) (25 mg, 56 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,88 (s, 1H), 8,38 – 8,23 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 hz, 1H), 7,98 – 7,80 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,0 hz, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 6,87 – 6,79 (m, 1H), 5,98 – 5,89 (m, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 1H), 3,97 - 3,73 (m, 1H), 3,65 – 3,03 (m, 4H), 2,88 – 2,53 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 4,3 hz, 3H), 1,99 – 1,71 (m, 1H), 1,71 – 1,48 (m, 2H); MS (ES+): 536,2 (M+1); (ES-): 534,3 (M-1).

Esquema 407



Preparación de ácido 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**407b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**407a**)

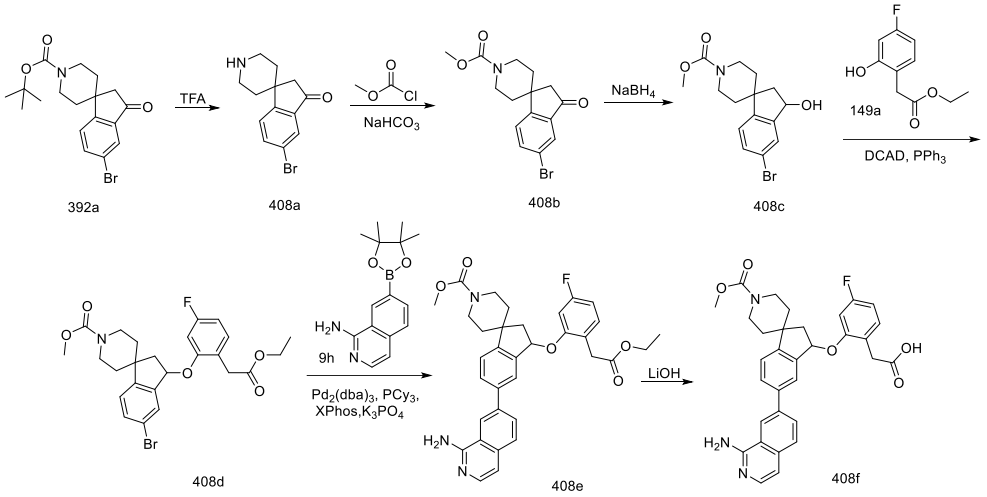
El compuesto **407a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((1'-acetil-5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**406a**) (240 mg, 0,480 mmol) en dioxano/2-MeTHF (3 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (259 mg, 0,959 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 320 µl, 0,959 mmol), PCy_3 (53,8 mg, 0,192 mmol), XPhos (22,86 mg, 0,048 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (88 mg, 0,096 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F, etil 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenilo)acetato (**407a**) (145 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 564,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**407b**)

El compuesto **407b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenilo)acetato (**407a**) (140 mg, 0,248 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 993 µl, 0,993 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((1'-acetil-5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenilo)acético (**407b**) (81 mg, 61 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,37 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,2 hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,3, 1,2 hz, 1H), 7,87 – 7,77 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,8 hz, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 7,21 – 7,08 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,2 hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 6,4, 2,2 hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 6,8, 4,4 hz, 1H), 4,55 – 4,34 (m, 1H), 3,85 (t, *J* = 13,5 hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,29 – 3,09 (m, 2H), 2,91 – 2,56 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17 – 2,02 (m, 4H), 1,98 – 1,77 (m, 1H), 1,75 – 1,50 (m, 2H); MS (ES+): 536,3 (M+1); (ES-): 534,3 (M-1).

Esquema 408



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4 -fluorofenil)acético (**408f**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromoespiro[inden-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona (**408a**)

El Compuesto **408a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 9, a partir de *ter*-butil 5-bromo-3-oxo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**392a**) (10 g, 26,3 mmol) en DCM (100 mL) mediante el uso de TFA (10,13 mL, 131 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BU, 5-bromoespiro[inden-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona (**408a**), 2TFA (13,36 g, >99 % de rendimiento); MS (ES+): 280,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de metil 5-bromo-3-oxo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408b**)

El compuesto **408b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 126, a partir de 5-bromoespiro[inden-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona (**408a**), 2TFA (13,21 g, 26 mmol) en THF (200 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (91 mL, 182 mmol) y carbonocloridato de metilo (3,62 mL, 46,8 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método I, metil 5-bromo-3-oxo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408b**) (8,05 g, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 338,1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de metil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408c**)

El Compuesto **408c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 205, a partir de metil 5-bromo-3-oxo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408b**) (6 g, 17,74 mmol) en MeOH anhidro (75 mL) mediante el uso de borohidruro de sodio (0,839 g, 22,18 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método I, metil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-

dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408c**) (5,95 g, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 340,0 (M+1).

Etapa 4: Preparación de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408d**)

El compuesto **408d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de metil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408c**) (0,6 g, 1,764 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de PPh_3 (0,555 g, 2,116 mmol), etil 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato (**149a**) (0,419 g, 2,116 mmol) y una solución de DCAD (0,777 g, 2,116 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método O, metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408d**) (0,5 g, 0.961 mmol, 54,5 % de rendimiento) como un gel transparente; MS (ES+): 520,1 (M+1).

Etapa 5: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408e**)

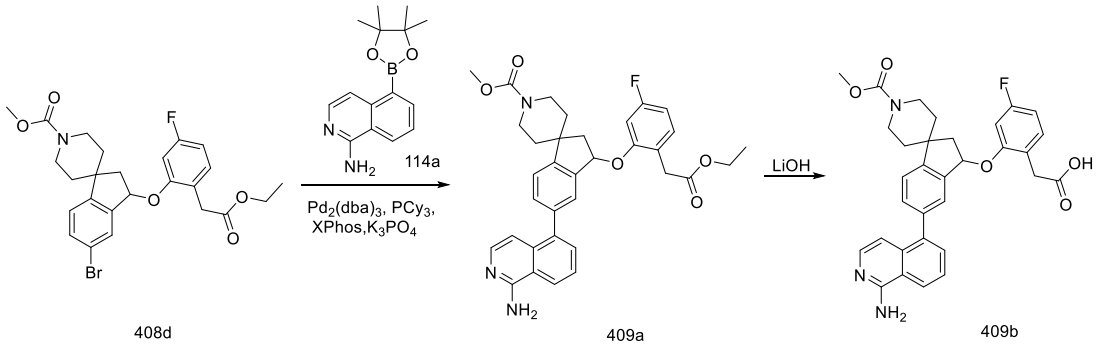
El compuesto **408e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408d**) (250 mg, 0,480 mmol) en dioxano/2-MeTHF (3 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (260 mg, 0,961 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 320 µl, 0,961 mmol), PCy_3 (53,9 mg, 0,192 mmol), XPhos (22,90 mg, 0,048 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (88 mg, 0,096 mmol) y se calentó a 100 °C durante 7 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F, metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408e**) (65 mg, 23 % de rendimiento)como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 584,2 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4 -fluorofenilo)acético (**408f**)

El compuesto **408f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408e**) (62 mg, 0,106 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 531 µl, 0,531 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-

(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**408f**) (27 mg, 46 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,99 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,87 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,5, 1,6 hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 hz, 1H), 7,95 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 3H), 6,75 (td, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J* = 6,8, 4,0 Hz, 1H), 4,17 – 3,88 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 3,20 – 3,01 (m, 1H), 3,01 – 2,83 (m, 1H), 2,77 (dd, *J* = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,97 – 1,72 (m, 2H), 1,57 (t, *J* = 14,0 Hz, 2H). ^{19}F NMR (282 Mhz, DMSO-d_6) δ -112,76; MS (ES+): 556,3 (M+1); (ES-): 554,3 (M-1).

Esquema 409



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**409b**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**409a**)

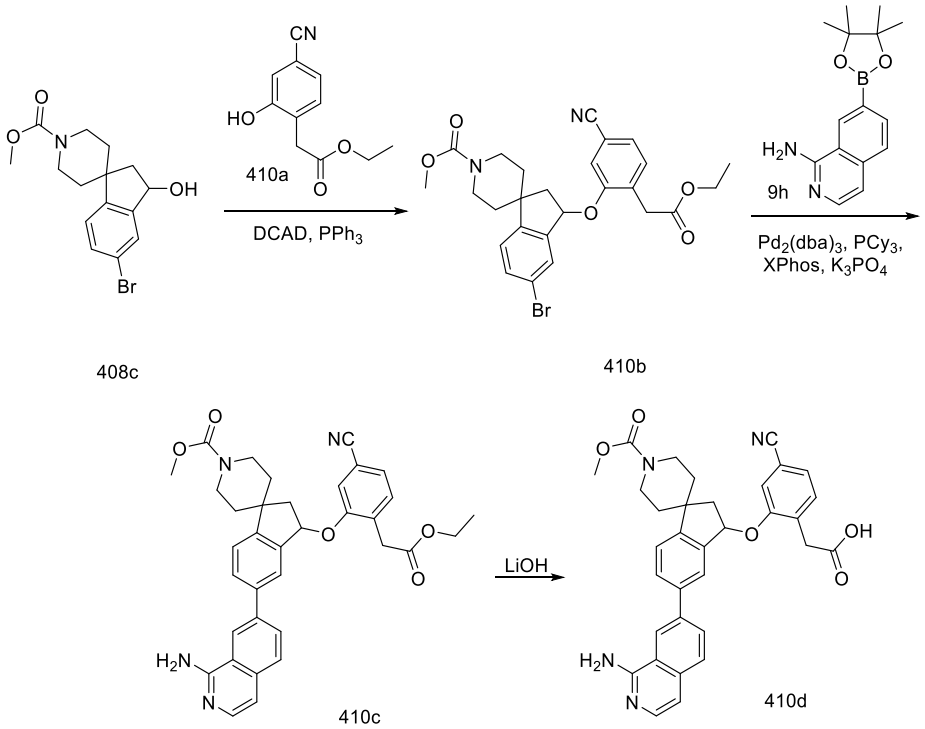
El compuesto **409a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408d**) (250 mg, 0,480 mmol) en dioxano/2-MeTHF (3 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (260 mg, 0,961 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 320 µl, 0,961 mmol), PCy_3 (53,9 mg, 0,192 mmol), XPhos (22,90 mg, 0,048 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (88 mg, 0,096 mmol) y se calentó a 100 °C durante 7 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F, metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**409a**) (195 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 584,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-fluorofenil)acético

(**409b**)

El compuesto **409b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**409a**) (190 mg, 0,326 mmol) en MeOH (3,2 mL) y THF (3,2 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 1628 µl, 1,628 mmol) y se agitó durante 28 h a RT para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4 -fluorofenil)acético (**409b**) (117 mg, 65 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO) δ 13,39 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,2 hz, 1H), 8,03 – 7,72 (m, 2H), 7,67 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,31 – 7,11 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 7,2 hz, 1H), 6,73 (td, *J* = 8,4, 2,4 hz, 1H), 5,98 (dd, *J* = 6,8, 4,4 hz, 1H), 4,19 – 3,89 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,21 – 3,03 (m, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 1H), 2,83 (dd, *J* = 13,8, 6,9 hz, 1H), 2,06 (dd, *J* = 13,7, 4,4 hz, 1H), 1,99 – 1,71 (m, 2H), 1,62 (t, *J* = 15,1 hz, 2H); ^{19}F NMR (282 Mhz, DMSO-d_6) δ -112,82; MS (ES+): 556,3 (M+1); (ES-): 554,3 (M-1).

Esquema 410



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**410d**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-3-(5-ciano-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**410b**)

El compuesto **410b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de metil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408c**) (0,6 g, 1,764 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de PPh_3 (0,555 g, 2,116 mmol), etil 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato (**410a**) (0,434 g, 2,116 mmol; CAS N.° 1261647-89-5) y una solución de DCAD (0,777 g, 2,116 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método O, metil 5-bromo-3-(5-ciano-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**410b**) (0,85 g, 91 % de rendimiento) como un gel transparente; MS (ES+): 549,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(5-ciano-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**410c**)

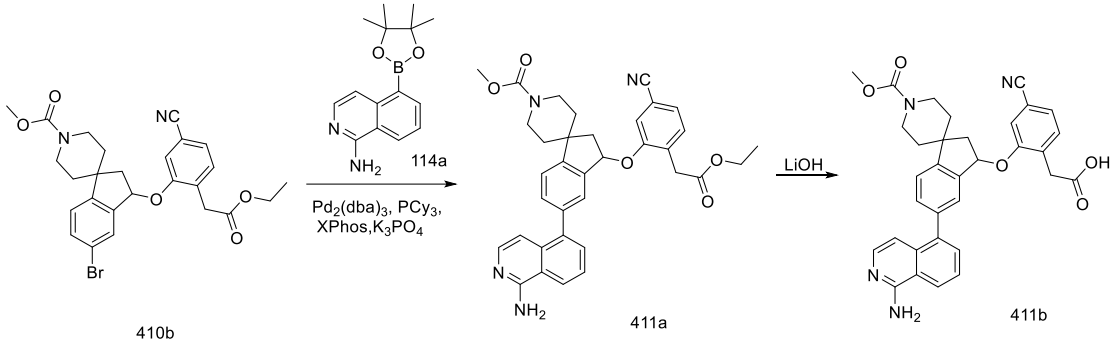
El Compuesto **410c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de metil 5-bromo-3-(5-ciano-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**410b**) (0,4 g, 0,758 mmol) en dioxano/2-MeTHF (5 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (0,410 g, 1,517 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3M, 0,506 mL, 1,517 mmol), PCy_3 (0,064 g, 0,228 mmol), XPhos (0,036 g, 0,076 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,139 g, 0,152 mmol) y se calentó a 100 °C durante 3 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BW, metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(5-ciano-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**410c**) (0,16 g, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 591,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**410d**)

El compuesto **410d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(5-ciano-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**410c**) (0,16 mg, 0,271 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 1,083 mL, 1,083 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**410d**) (55 mg, 36 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300

Mhz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,16 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,90 (d, *J* = 1,8 hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,5, 1,6 hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 hz, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 6,8, 4,2 hz, 1H), 4,13 – 3,88 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 2,7 hz, 2H), 3,23 – 2,77 (m, 3H), 2,10 – 1,71 (m, 3H), 1,66 – 1,38 (m, 2H); MS (ES+): 563,3 (M+1); (ES-): 561,1 (M-1); FT-IR: 2228,9 cm^{-1}.

Esquema 411



410b 411a 411b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**411b**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(5-ciano-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**411a**)

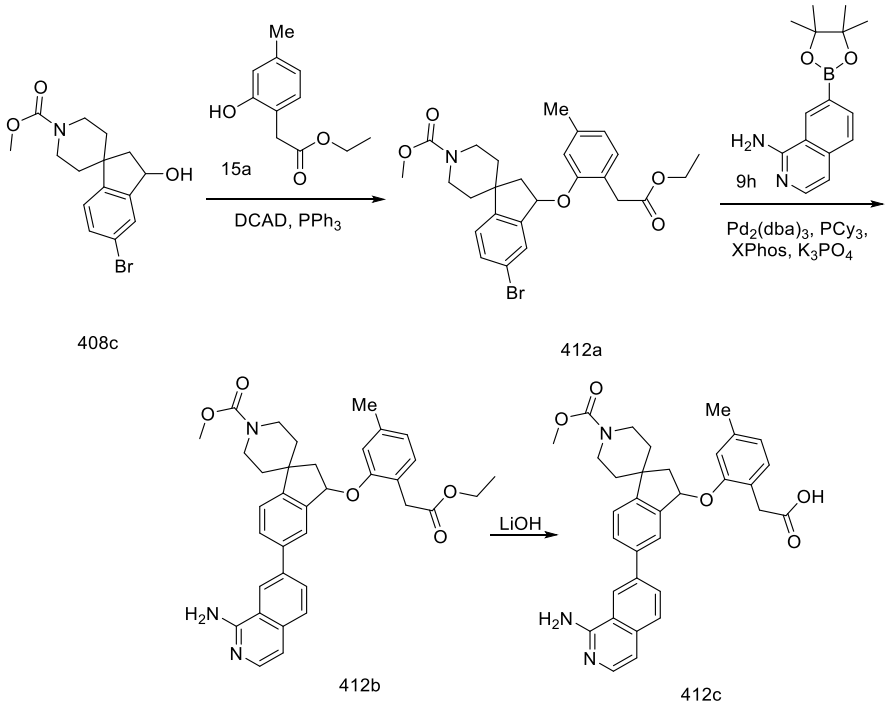
El Compuesto **411a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de metil 5-bromo-3-(5-ciano-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**410b**) (0,4 g, 0,758 mmol) en dioxano/2-MeTHF (5 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (0,410 g, 1,517 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3M, 0,506 mL, 1,517 mmol), PCy_3 (0,064 g, 0,228 mmol), XPhos (0,036 g, 0,076 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,139 g, 0,152 mmol) y se calentó a 100 °C durante 3 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BW, metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(5-ciano-2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**411a**) (0,21 g, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 591,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**411b**)

El compuesto **411b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(5-ciano-2-(2-etoxi-

2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**411a**) (0,2 g, 0,339 mmol) en MeOH (2,5 mL) y THF (2,5 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 1,354 mL, 1,354 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**411b**) (123 mg, 65 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,49 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,24 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,64 (d, *J* = 8,2 hz, 1H), 7,96 – 7,74 (m, 3H), 7,67 – 7,51 (m, 2H), 7,49 – 7,35 (m, 4H), 6,96 (d, *J* = 7,2 hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 6,8, 4,6 hz, 1H), 4,20 – 3,92 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,28 – 2,77 (m, 3H), 2,15 – 1,86 (m, 2H), 1,86 – 1,70 (m, 1H), 1,70 – 1,51 (m, 2H); MS (ES+): 563,3 (M+1); (ES-): 1123,3 (2M-1); FT-IR: 2228,9 cm^{-1}.

Esquema 412



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-metilfenil)acético (**412c**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**412a**)

El compuesto **412a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de metil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408c**) (0,6 g, 1,764 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de PPh_3 (0,555 g, 2,116 mmol), etil 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato (**15a**) (0,411 g, 2,116

mmol) y una solución de DCAD (0,777 g, 2,116 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método O, metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxifenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**412a**) (0,62 g, 68 % de rendimiento) como un gel transparente; MS (ES+): 538,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**412b**)

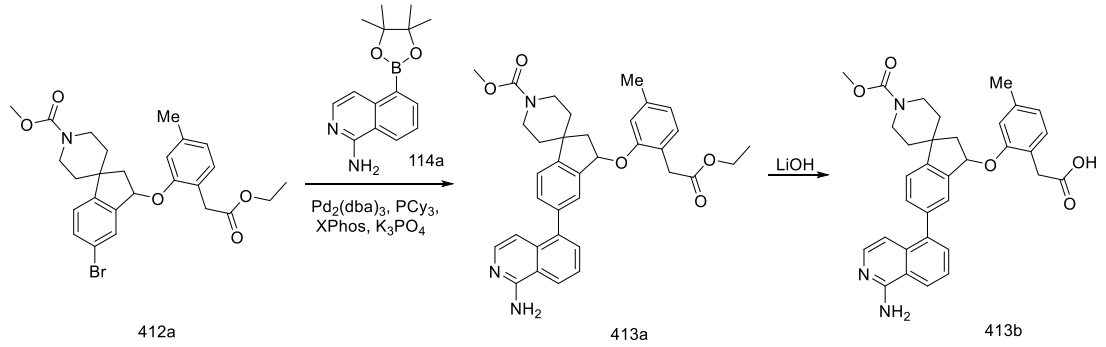
El Compuesto **412b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**412a**) (0,3 g, 0,581 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (0,314 g, 1,162 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3M, 0,387 mL, 1,162 mmol), PCy_3 (0,049 g, 0,174 mmol), XPhos (0,028 g, 0,058 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,106 g, 0,116 mmol) y se calentó a 100 °C durante 3 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BW, metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**412b**) (0,1 g, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 580,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-metilfenil)acético (**412c**)

El compuesto **412c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**412b**) (0,1 g, 0,173 mmol) en MeOH (1,5 mL) y THF (1,5 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 0,69 mL, 0,69 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-metilfenil)acético (**412c**) (48 mg, 50 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,08 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,22 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,92 (d, *J* = 1,7 hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 hz, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,0 hz, 1H), 7,16 – 7,02 (m, 2H), 6,79 – 6,68 (m, 1H), 5,94 (dd, *J* = 6,9, 4,1 hz, 1H), 4,18 – 3,92 (m, 2H), 3,64 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 3,42 (d, *J* = 3,5 hz, 2H), 3,21 – 3,04 (m, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 1H), 2,75 (dd, *J* = 13,8, 6,9 hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,14 –

2,01 (m, 1H), 1,98 - 1,75 (m, 2H), 1,67 – 1,49 (m, 2H); MS (ES+): 552,3 (M+1); (ES-): 550,3 (M-1).

Esquema 413



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-metilfenil)acético (**413b**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**413a**)

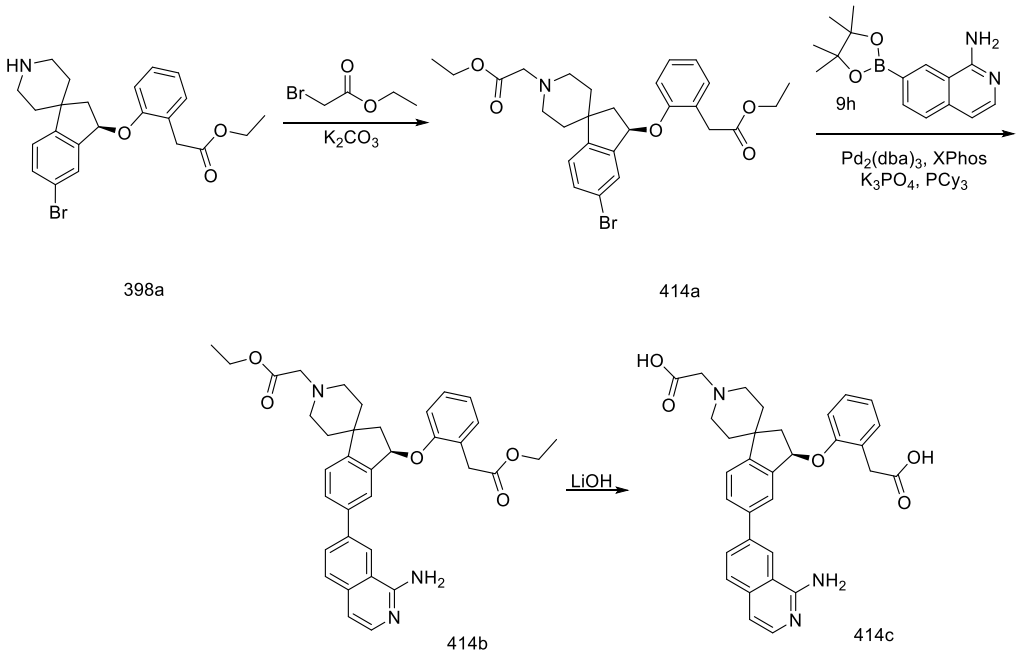
El Compuesto **413a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**412a**) (0,3 g, 0,581 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (0,314 g, 1,162 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3M, 0,387 mL, 1,162 mmol), PCy_3 (0,049 g, 0,174 mmol), XPhos (0,028 g, 0,058 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,106 g, 0,116 mmol) y se calentó a 100 °C durante 3 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BW, metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**413a**) (0,07 g, 21 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 580,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-metilfenil)acético (**413b**)

El compuesto **413b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**413a**) (0,07 g, 0,121 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 0,483 mL, 0,483 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-metilfenil)acético

(**413b**) (25 mg, 38 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,98 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,19 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, *J* = 8,2 hz, 1H), 7,95 – 7,79 (m, 2H), 7,65 – 7,50 (m, 2H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,14 – 7,00 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,3 hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,6 hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 6,8, 4,5 hz, 1H), 4,15 – 3,91 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,17 – 2,87 (m, 2H), 2,80 (dd, *J* = 13,7, 7,0 hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 2,00 – 1,72 (m, 2H), 1,72 – 1,53 (m, 2H); MS (ES+): 552,3 (M+1); (ES-): 550,3 (M-1).

Esquema 414



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(carboximetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**414c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1'-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**414a**)

El compuesto **414a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 297, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**398a**) (600 mg, 1,350 mmol) en DMF (5 mL) mediante el uso de etil 2-bromoacetato (271 mg, 1,620 mmol) y K_2CO_3 (560 mg, 4,05 mmol) se agitó durante 4 h a 50 °C para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1'-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**414a**) (400 mg, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+) 530,1 y 532,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(2-etoxi-2-

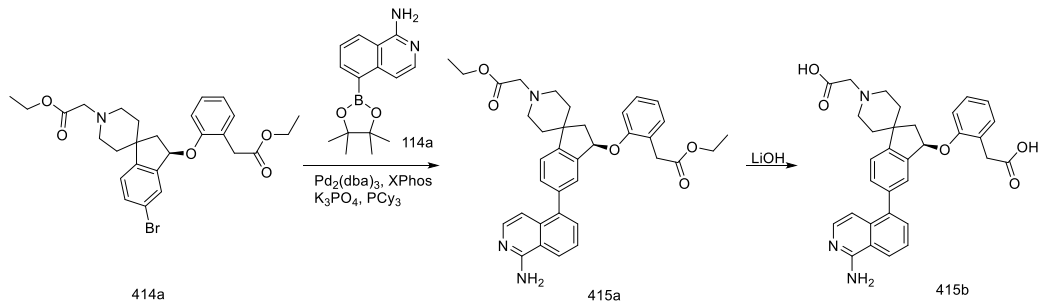
oxoetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**414b**)

El compuesto **414b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1'-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**414a**) (200 mg, 0,377 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (204 mg, 0,754 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 251 µl, 0,754 mmol), PCy_3 (42,3 mg, 0,151 mmol), XPhos (35,9 mg, 0,075 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (69,1 mg, 0,075 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**414b**) (63 mg, 28 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 594,4 (M+1); (ES-) 592,3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(carboximetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**414c**)

El compuesto **414c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**414b**) (63 mg, 0,106 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (27,1 mg, 1,131 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(carboximetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**414c**) (15 mg, 7 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,93 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,5, 1,6 hz, 1H), 8,10 – 7,90 (m, 3H), 7,72 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 4,1 hz, 2H), 7,25 (dd, *J* = 10,9, 7,1 hz, 2H), 7,01 - 6,88 (m, 1H), 5,99 (dd, *J* = 6,7, 3,7 hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,50 – 3,44 (m, 4H), 3,18 – 3,07 (m, 2H), 2,79 – 2,67 (m, 1H), 2,41 – 2,24 (m, 2H), 2,15 (dd, *J* = 13,8, 3,6 hz, 1H), 1,79 (t, *J* = 14,9 Hz, 2H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,2 (M-1).

Esquema 415



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(carboximetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**415b**)

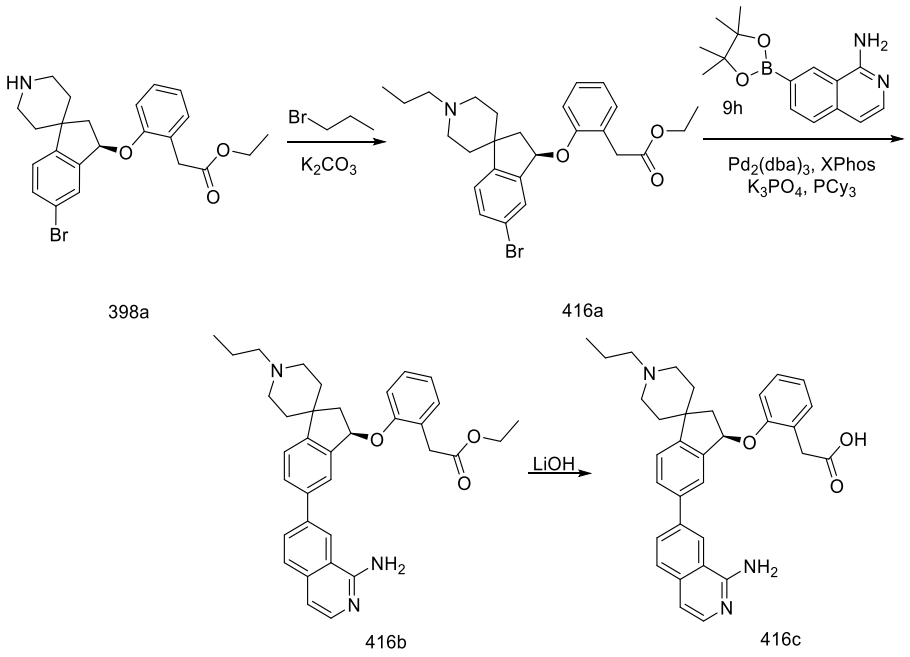
Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**415a**)

El compuesto **415a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1'-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**414a**) (200 mg, 0,377 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (204 mg, 0,754 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 251 µl, 0,754 mmol), PCy_3 (42,3 mg, 0,151 mmol), XPhos (35,9 mg, 0,075 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (69,1 mg, 0,075 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**415a**) (103 mg, 46 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 594,3 (M+1); (ES-): 592,3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(carboximetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**415b**)

El compuesto **415b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**415a**) (103 mg, 0,173 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (27,1 mg, 1,131 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(carboximetil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**415b**) (76 mg, 38 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,92 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1,6 hz, 1H), 8,09 – 7,87 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,1 hz, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,00 – 6,87 (m, 1H), 6,04 – 5,92 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,55 – 3,42 (m, 4H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 2,80 – 2,66 (m, 1H), 2,40 – 2,25 (m, 2H), 2,14 (dd, *J* = 13,9, 3,6 hz, 1H), 1,78 (t, *J* = 14,9 hz, 2H); MS (ES+): 538,2 (M+1); (ES-): 536,2 (M-1).

Esquema 416



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi) fenil)acético (**416c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**416a**)

El compuesto **416a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 297, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**398a**) (600 mg, 1,350 mmol) en DMF (5 mL) mediante el uso de 1-bromopropano (199 mg, 1,620 mmol) y K_2CO_3 (560 mg, 4,05 mmol) se agitó durante 2 h a 50 °C para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**416a**) (300 mg, 0,617 mmol, 45,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 486,1 y 488,1 (M+1); (ES-): 484,0 y 486,0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**416b**)

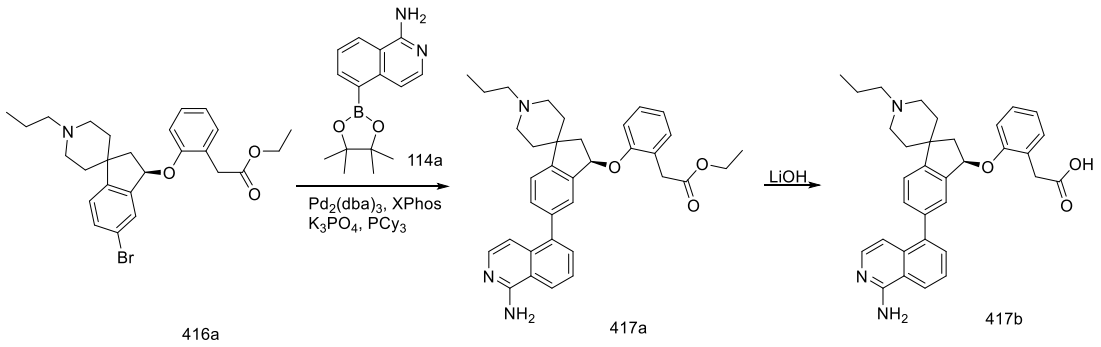
El compuesto **416b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**416a**) (200 mg, 0,377 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (167 mg, 0,617 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 206 µl, 0,617 mmol), PCy_3 (34,6 mg, 0,123 mmol), XPhos (29,4 mg, 0,062 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (56,5 mg, 0,062 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (R)-etil 2-(2-((5-(1-

aminoisoquinolin-7-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**416b**) (65 mg, 38 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 550,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi) fenil)acético (**416c**)

El compuesto **416c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**416b**) (65 mg, 0,118 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (22,15 mg, 0,925 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi) fenil)acético (**416c**) (22 mg, 14 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,63 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,88 (d, *J* = 1,6 hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,5, 1,6 hz, 1H), 8,02 – 7,89 (m, 2H), 7,89 – 7,81 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 6,94 – 6,80 (m, 1H), 5,98 – 5,86 (m, 1H), 3,51 – 3,32 (m, 4H), 3,15 – 3,03 (m, 1H), 3,03 – 2,88 (m, 3H), 2,77 – 2,62 (m, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 2H), 2,07 (dd, *J* = 14,0, 3,9 hz, 1H), 1,81 – 1,61 (m, 4H), 0,86 (t, *J* = 7,4 hz, 3H); MS (ES+): 522,3 (M+1); (ES-): 520,3 (M-1).

Esquema 417



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**417b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**417a**)

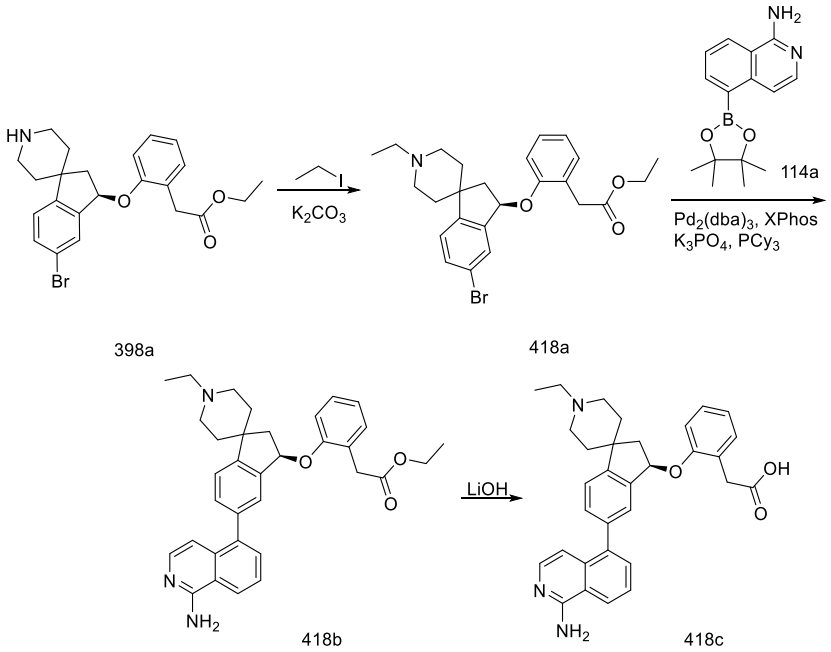
El compuesto **417a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1'-propil-2,3-

dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**416a**) (150 mg, 0,308 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (167 mg, 0,617 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 206 µl, 0,617 mmol), PCy_3 (34,6 mg, 0,123 mmol), XPhos (29,4 mg, 0,062 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (56,5 mg, 0,062 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**417a**) (102 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 550,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**417b**)

El compuesto **417b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**417a**) (102 mg, 0,186 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (22,15 mg, 0,925 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-propil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**417b**) (73 mg, 45 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,55 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,75 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,66 (d, *J* = 8,2 hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (t, *J* = 7,8 hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,3 hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,02 – 6,85 (m, 2H), 6,03 – 5,92 (m, 1H), 3,61 – 3,42 (m, 4H), 3,25 – 3,13 (m, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 2H), 2,85 (dd, *J* = 13,8, 6,9 hz, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,15 (dd, *J* = 13,8, 4,4 hz, 1H), 1,92 – 1,70 (m, 4H), 0,95 (t, *J* = 7,4 hz, 3H); MS (ES+): 522,3 (M+1); (ES-): 520,4 (M-1).

Esquema 418



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**418c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**418a**)

El compuesto **418a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 297, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**398a**) (600 mg, 1,350 mmol) en DMF (5 mL) mediante el uso de yodoetano (253 mg, 1,620 mmol) y K_2CO_3 (560 mg, 4,05 mmol) se agitó durante 2 h a 50 °C para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P, (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**418a**) (300 mg, 47 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 472,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**418b**)

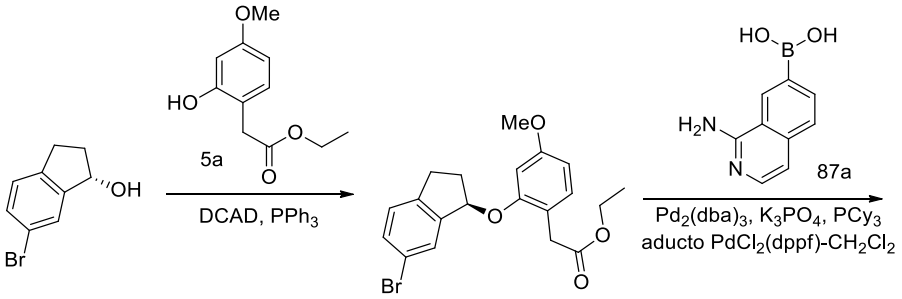
El compuesto **418b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**418a**) (150 mg, 0,318 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (172 mg, 0,635 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 212 µl, 0,635 mmol), PCy_3 (35,6 mg, 0,127 mmol), XPhos (30,3 mg, 0,064 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (58,2 mg, 0,064 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U, (R)-etil 2-(2-((5-(1-

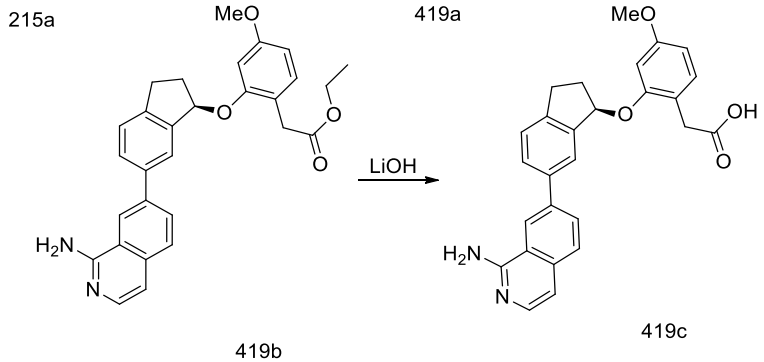
aminoisoquinolin-5-il)-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**418b**) (62 mg, 37 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 536,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**418c**)

El compuesto **418c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**418b**) (62 mg, 0,116 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (22,81 mg, 0,953 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**418c**) (28 mg, 17 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,44 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,92 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,58 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,2 hz, 1H), 7,95 - 7,76 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,1 hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,2 hz, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 2H), 6,03 – 5,90 (m, 1H), 3,58 – 3,43 (m, 4H), 3,22 – 3,07 (m, 3H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,84 (dd, *J* = 13,9, 6,9 hz, 1H), 2,46 – 2,26 (m, 2H), 2,14 (dd, *J* = 13,7, 4,3 hz, 1H), 1,84 (t, *J* = 15,6 hz, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,2 hz, 3H); MS (ES+): 508,3 (M+1).

Esquema 419





Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**419c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**419a**)

El compuesto **419a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**215a**) (1,15 g, 5,40 mmol) en DCM (40 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato (**5a**) (1,362 g, 6,48 mmol), PPh_3 (1,557 g, 5,94 mmol) y una solución de DCAD (2,180 g, 5,94 mmol) en DCM (8 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BR, (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**419a**) (843 mg, 2,080 mmol, 38,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 405,1 (M+Na); (ES-): 403,1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**419b**)

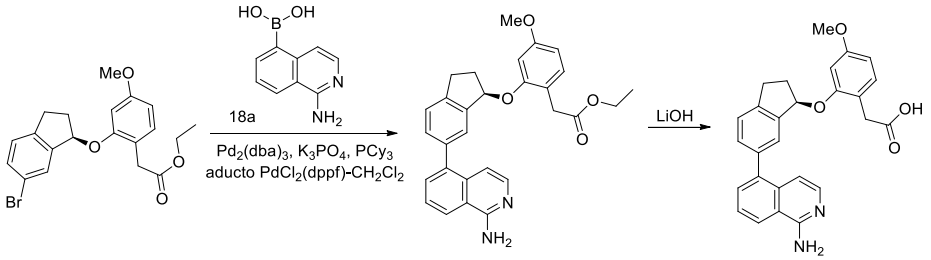
El compuesto **419b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**419a**) (200 mg, 0,493 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (121 mg, 0,642 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 493 µl, 1,974 mmol), PCy_3 (27,7 mg, 0,099 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (40,3 mg, 0,049 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (45,2 mg, 0,049 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE, (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**419b**) (110 mg, 48 % de rendimiento) como un gel marrón; MS (ES+): 469,2 (M+1); (ES-): 467,2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**419c**)

El Compuesto **419c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**419b**) (110 mg, 0,235 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (29,6 mg, 0,704 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**419c**) (48,7 mg, 47 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,93 - 8,87 (m, 1H), 8,31 (dd, *J*

= 8,5, 1,6 hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 8,5 hz, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 hz, 1H), 7,27 (d, *J*= 6,9 hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,4 hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,3, 2,4 hz, 1H), 5,92 (t, *J*= 5,7 hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 3,02 – 2,87 (m,1H), 2,77 – 2,61 (m, 1H), 2,10 – 1.94 (m, 1H); MS (ES+): 441,2 (M+1); (ES-): 439,1 (M-1); rotación óptica: -86,545 [MeOH, 0,275].

Esquema 420



419a 420a 420b

Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**420b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**420a**)

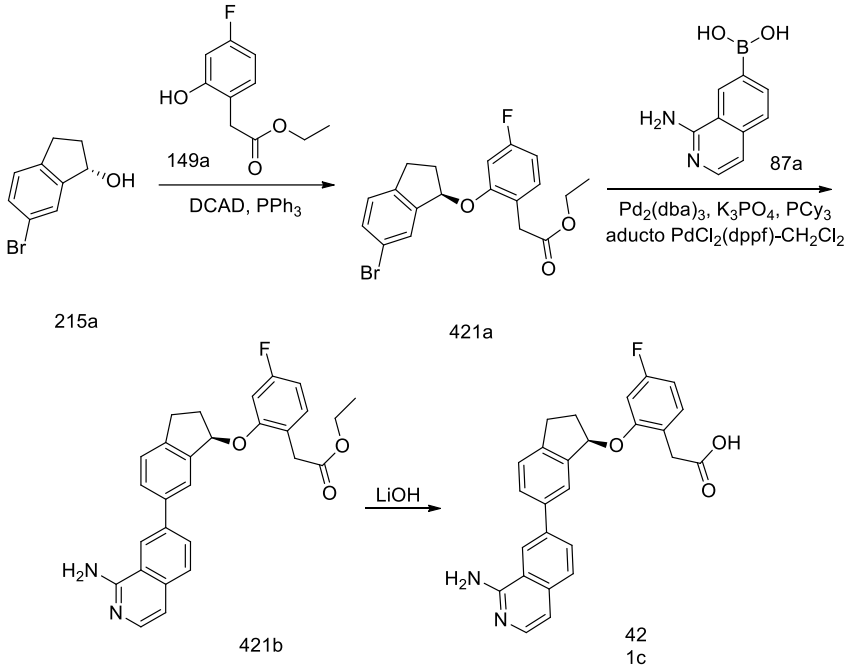
El compuesto **420a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**419a**) (200 mg, 0,493 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (121 mg, 0,642 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 419 mg, 1,974 mmol), PCy_3 (27,7 mg, 0,099 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (40,3 mg, 0,049 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (45,2 mg, 0,049 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE, (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**420a**) (97,3 mg, 42 % de rendimiento) como un gel marrón; MS (ES+): 469,2 (M+1); (ES-): 467,2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**420b**)

El compuesto **420b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**420a**) (97,3 mg, 0,208 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (26,1 mg, 0,623 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**420b**) (31,2 mg, 34 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido

blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,91 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,05 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,58 (d, *J* = 8,0 hz, 1H), 7,92 – 7,78 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,2 hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 hz, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,3 hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,4 hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,4 hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 6,6, 5,1 hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,22 – 3,07 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,79 – 2,64 (m, 1H), 2,14 – 1,99 (m, 1H); MS (ES+): 441,2 (M+1); (ES-): 439,1 (M-1); rotación óptica: -80,0 [MeOH, 0,055].

Esquema 421



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**421c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**421a**)

El compuesto **421a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**215a**) (1,2 g, 5,63 mmol) en DCM (40 mL) mediante el uso de etil 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato (**149a**) (1,116 g, 5,63 mmol), PPh_3 (1,625 g, 6,20 mmol) y una solución de DCAD (2,275 g, 6,20 mmol) en DCM (8 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BX, (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**421a**) (1,217 g, 55 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 393,1(M+1): (ES-): 391,1 (M-1).

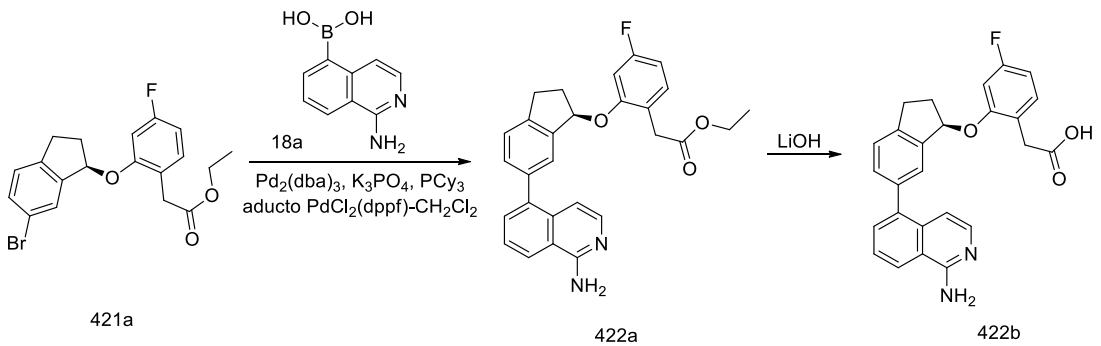
Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**421b**)

El compuesto **421b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**421a**) (300 mg, 0,763 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (186 mg, 0,992 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 763 µl, 3,05 mmol), PCy_3 (42,8 mg, 0,153 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (62,3 mg, 0,076 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (69,9 mg, 0,076 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE, (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**421b**) (111 mg, 32 % de rendimiento) como un gel marrón; MS (ES+): 457,2 (M+1); (ES-): 455,3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**421c**)

El Compuesto **421c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**421b**) (111 mg, 0,243 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (30,6 mg, 0,729 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**421c**) (27,1 mg, 26 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.89 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1.7 hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 hz, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5 hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 6,75 (td, *J* = 8,5, 2,5 hz, 1H), 5,96 (t, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,19 – 3,03 (m, 1H), 3,03 – 2,87 (m, 1H), 2,79 – 2,61 (m, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 Mhz, DMSO-d_6) δ -112,86; MS (ES+): 429,2 (M+1); (ES-): 427,1 (M-1); rotación óptica: -154,29 [MeOH, 0,07].

Esquema 422



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**422b**)

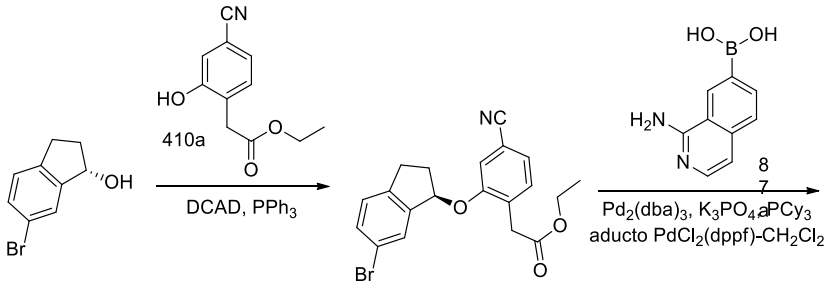
Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**422a**)

El compuesto **422a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**421a**) (300 mg, 0,763 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (186 mg, 0,992 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 648 mg, 3,05 mmol), PCy_3 (42,8 mg, 0,153 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (62,3 mg, 0,076 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (69,9 mg, 0,076 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE, (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**422a**) (127 mg, 37 % de rendimiento); MS (ES+): 457,2 (M+1): (ES-): 455,2 (M-1).

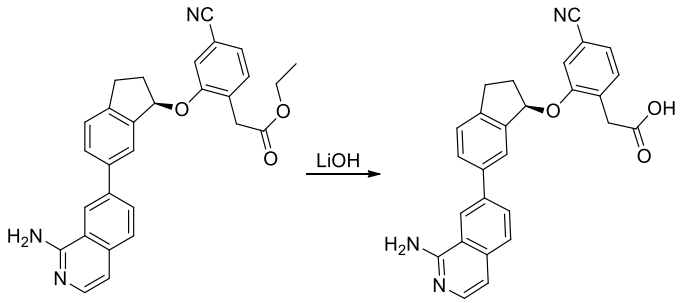
Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**422b**)

El compuesto **422b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**422a**) (127 mg, 0,278 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (35,0 mg, 0,835 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**422b**) (42,4 mg, 36 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,19 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,00 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,0 hz, 1H), 7,93 – 7,78 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,3 hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,27 - 7,08 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 7,2 hz, 1H), 6,73 (td, *J* = 8,4, 2,4 hz, 1H), 5,94 (t, *J* = 5,8 hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 2,7 hz, 2H), 3,20 – 3,08 (m, 1H), 3,06 - 2,90 (m, 1H), 2,80 – 2,68 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 Mhz, DMSO) δ -112,88; MS (ES+): 429,1 (M+1); (ES-): 427,1 (M-1); rotación óptica: -65,263 [MeOH, 0,095].

Esquema 423



215a 423a



423b 423c

Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**423c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acetato (**423a**)

El compuesto **423a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**215a**) (1,2 g, 5,63 mmol) en DCM (40 mL) mediante el uso de etil 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato (**410a**) (1,156 g, 5,63 mmol), PPh_3 (1,625 g, 6,20 mmol) y una solución de DCAD (2,275 g, 6,20 mmol) en DCM (8 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BX, (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acetato (**423a**) (1,315 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 422,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acetato (**423b**)

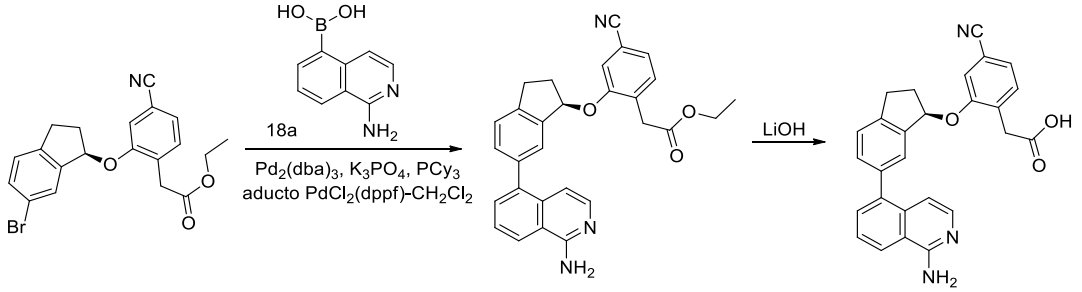
El compuesto **423b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acetato (**423a**) (300 mg, 0,749 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (183 mg, 0,974 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 749 µl, 3,00 mmol), PCy_3 (42,0 mg, 0,150 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$ (61,2 mg, 0,075 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (68,6 mg, 0,075 mmol)

para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acetato (**423b**) (125 mg, 36 % de rendimiento); MS (ES+): 464,2 (M+1); (ES-): 462,2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**423c**)

El compuesto **423c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acetato (**423b**) (125 mg, 0,270 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (33,9 mg, 0,809 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**423c**) (23,5 mg, 20 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,90 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,09 - 6,00 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,19 – 3,04 (m, 1H), 3,03 – 2,89 (m, 1H), 2,83 – 2,68 (m, 1H), 2,08 – 1,94 (m, 1H). MS (ES+): 436,2 (M+1); rotación óptica: -129,23 [MeOH, 0,06]; FT-IR: 2230,8 cm^{-1}.

Esquema 424



423a 424a 424b

Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**424b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acetato (**424a**)

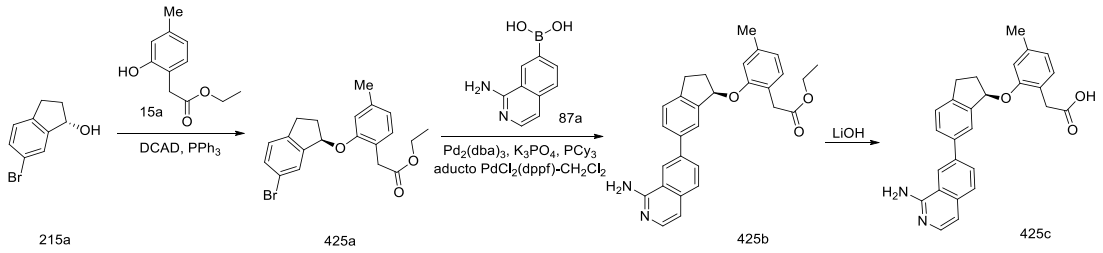
El compuesto **424a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1 a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acetato (**423a**) (300 mg, 0,749 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (183 mg, 0,974

mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 636 mg, 3,00 mmol), PCy_3 (42,0 mg, 0,150 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (61,2 mg, 0,075 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (68,6 mg, 0,075 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acetato (**424a**) (116 mg, 33 % de rendimiento); MS (ES+): 464,2 (M+1); (ES-): 462,3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**424b**)

El compuesto **424b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acetato (**424a**) (116 mg, 0,250 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (31,5 mg, 0,751 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-cianofenil)acético (**424b**) (34,3 mg, 32 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,93 – 7,80 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 4H), 6,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,02 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,22 – 3,08 (m, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 1H), 2,87 – 2,70 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 1H); MS (ES+): 436,2 (M+1); rotación óptica: -40,0 [MeOH, 0,105]; FT-IR: 2227,1 cm^{-1}.

Esquema 425



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acético (**425c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acetato (**425a**)

El compuesto **425a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**215a**) (1,2 g, 5,63 mmol) en DCM (40 mL) etil 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato (**15a**) (1,094 g, 5,63 mmol), PPh_3 (1,625 g, 6,20 mmol) y una solución de DCAD (2,275 g, 6,20 mmol) en

DCM (8 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BR (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acetato (**425a**) (1,231 g, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 389,1 (M+1); (ES-): 387,1 (M-1).

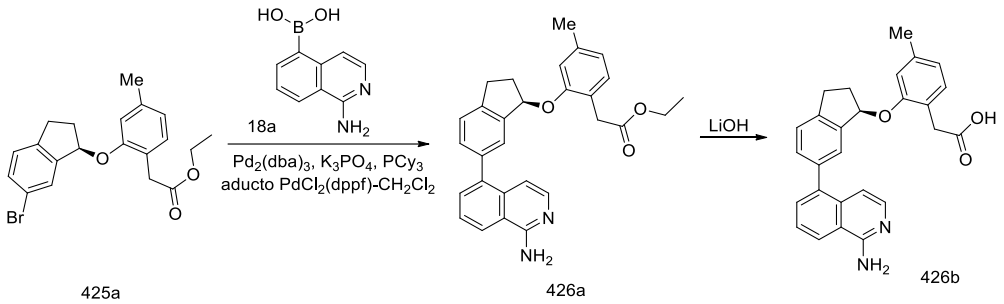
Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acetato (**425b**)

El compuesto **425b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acetato (**425a**) (300 mg, 0,771 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (188 mg, 1,002 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 771 µl, 3,08 mmol), PCy_3 (43,2 mg, 0,154 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (62,9 mg, 0,077 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (70,6 mg, 0,077 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acetato (**425b**) (127 mg, 36 % de rendimiento); MS (ES+): 453,2 (M+1): (ES-): 451,3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acético (**425c**)

El compuesto **425c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acetato (**425b**) (127 mg, 0,281 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (35,3 mg, 0,842 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acético (**425c**) (32,3 mg, 27 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,89 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,89 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 3,01 – 2,89 (m, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,09 – 1,96 (m, 1H); MS (ES+): 425,2 (M+1); (ES-): 423,1 (M-1); rotación óptica: -137,85 [MeOH, 0,13].

Esquema 426



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acético (**426b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acetato (**426a**)

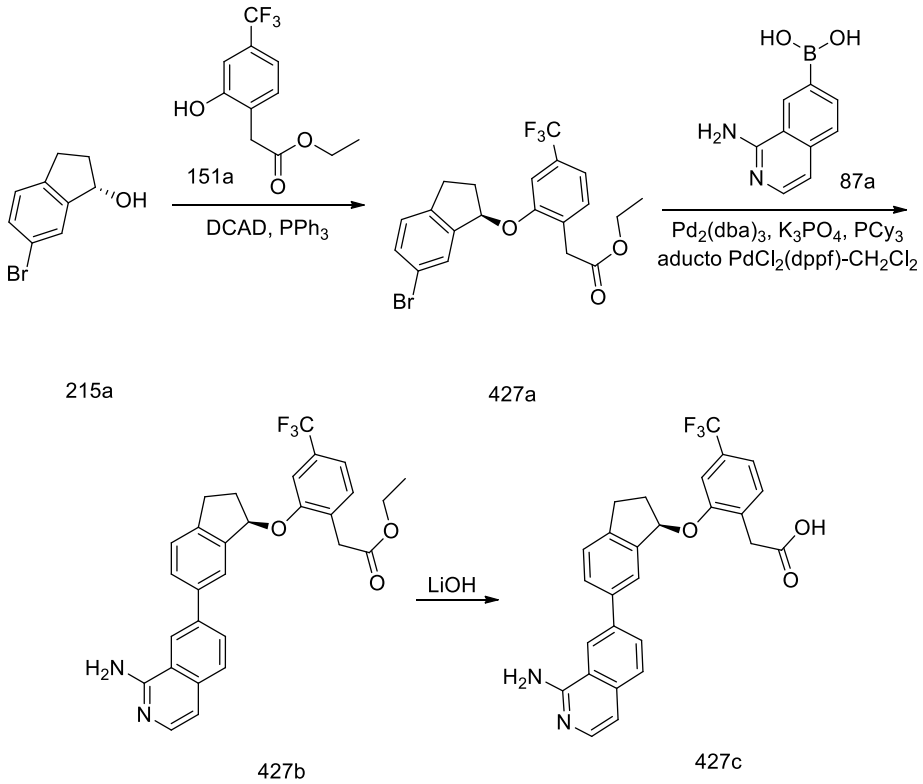
El compuesto **426a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acetato (**425a**) (300 mg, 0,771 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (188 mg, 1,002 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 654 mg, 3,08 mmol), PCy_3 (43,2 mg, 0,154 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (62,9 mg, 0,077 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (70,6 mg, 0,077 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acetato (**426a**) (117 mg, 34 % de rendimiento); MS (ES+): 453,2 (M+1); (ES-): 451,2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acético (**426b**)

El compuesto **426b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acetato (**426a**) (117 mg, 0,259 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (32,5 mg, 0,776 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metilfenil)acético (**426b**) (28,7 mg, 26 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,93 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,79 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 3,20 – 3,08 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,81 – 2,66 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,13 – 1,98 (m, 1H); MS (ES+): 425,2 (M+1); rotación óptica: -80,0 [MeOH,

0,095].

Esquema 427



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**427c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato (**427a**)

El compuesto **427a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**215a**) (1,2 g, 5,63 mmol) en DCM (40 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)acetato (**151a**) (1,398 g, 5,63 mmol), PPh_3 (1,625 g, 6,20 mmol) y una solución de DCAD (2,275 g, 6,20 mmol) en DCM (8 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BR (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato (**427a**) (987 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; MS (ES-): 441,1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato (**427b**)

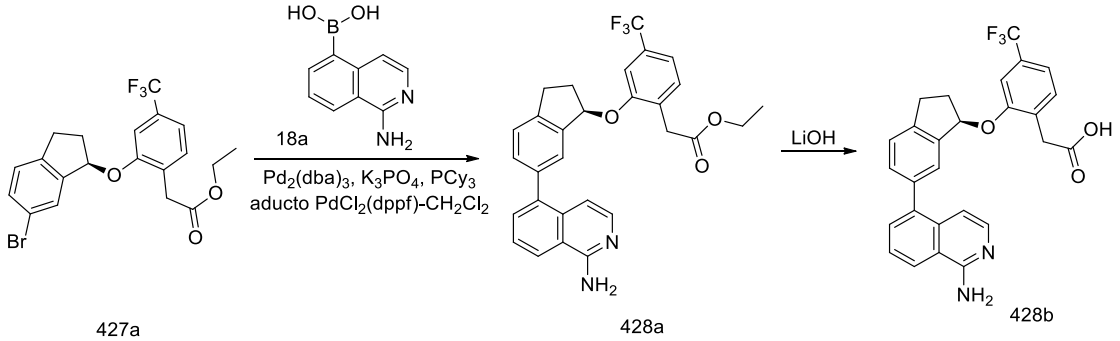
El compuesto **427b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato (**427a**) (300 mg, 0,677 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL,

relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (165 mg, 0,880 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 677 µl, 2,71 mmol), PCy_3 (38,0 mg, 0,135 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (55,3 mg, 0,068 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (62,0 mg, 0,068 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato (**427b**) (131 mg, 38 % de rendimiento); MS (ES+): 507,2 (M+1); (ES-): 505,1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**427c**)

El compuesto **427c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato (**427b**) (131 mg, 0,259 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (32,6 mg, 0,776 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M, seguido del método de purificación R, ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**427c**) (32,2 mg, 26 % de rendimiento) como una base libre; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 2H), 7,81 – 7,75 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,8, 4,2 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,03 – 6,86 (m, 3H), 6,08 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 3,03 – 2,90 (m, 1H), 2,75 – 2,70 (m, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60,64; MS (ES+): 479,1 (M+1); (ES-): 477,1 (M-1); rotación óptica: -145,714 [MeOH, 0,07].

Esquema 428



427a 428a 428b

Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**428b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato (**428a**)

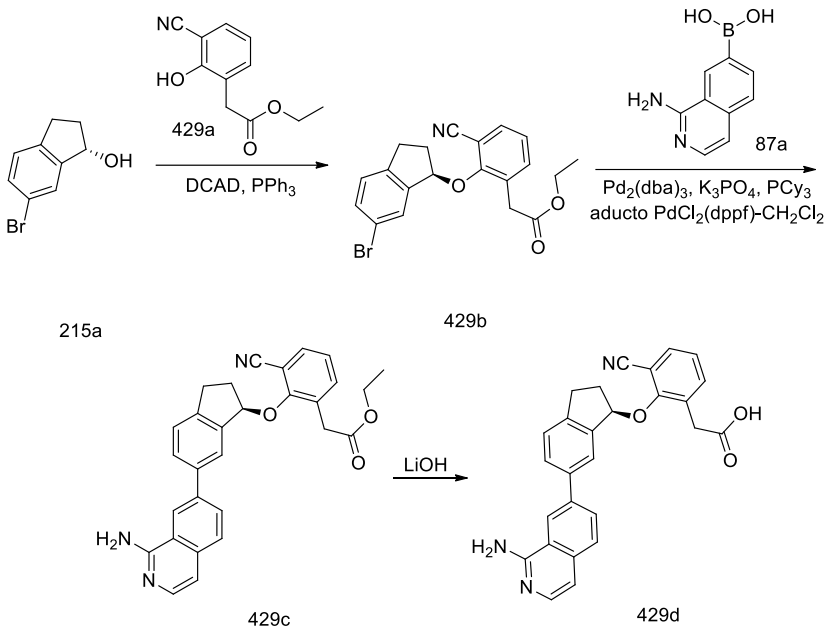
El compuesto **428a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato (**427a**) (300 mg, 0,677 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (165 mg, 0,880 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 575 mg, 2,71 mmol), PCy_3 (38,0 mg, 0,135 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (55,3 mg, 0,068 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (62,0 mg, 0,068 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato (**428a**) (133 mg, 39 % de rendimiento); MS (ES+): 507,2 (M+1); (ES-): 505,1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**428b**)

El compuesto **428b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato (**428a**) (133 mg, 0,263 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (33,1 mg, 0,788 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**428b**) (41,3 mg, 0,086 mmol, 32,9 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,03 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,47 – 7,36 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,08 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 3,21 – 3,09 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 1H), 2,82 – 2,67 (m, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60,70; MS (ES+): 479,2 (M+1); rotación óptica: -60,80 [MeOH, 0,125].

Esquema 429



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**429d**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acetato (**429b**)

El compuesto **429b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**215a**) (1,3 g, 6,10 mmol) en DCM (40 mL) mediante el uso de etil 2-(3-ciano-2-hidroxifenil)acetato (**429a**) (1,252 g, 6,10 mmol; CAS N.° 1261879-19-9), PPh_3 (1,760 g, 6,71 mmol) y una solución de DCAD (2,464 g, 6,71 mmol) en DCM (8 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BR (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acetato (**429b**) (1,237 g, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 422,0 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acetato (**429c**)

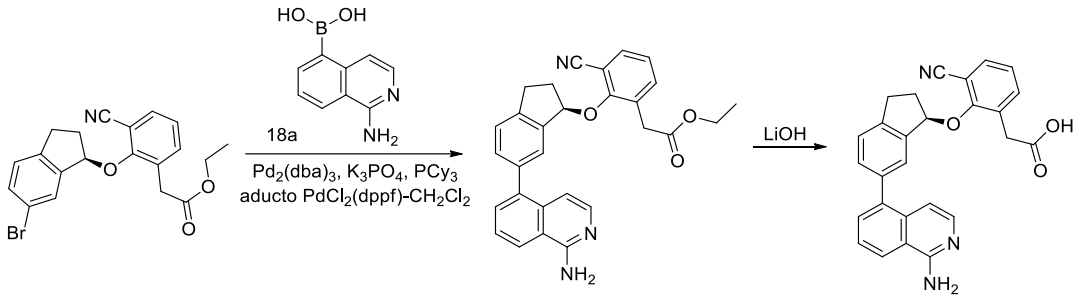
El compuesto **429c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acetato (**429b**) (300 mg, 0,749 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (183 mg, 0,974 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 749 µl, 3,00 mmol), PCy_3 (42,0 mg, 0,150 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (61,2 mg, 0,075 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (68,6 mg, 0,075 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-

cianofenil)acetato (**429c**) (122 mg, 35 % de rendimiento); MS (ES+): 464,2 (M+1); (ES-): 462,2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**429d**)

El compuesto **429d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acetato (**429c**) (122 mg, 0,263 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (33,1 mg, 0,790 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**429d**) (24,9 mg, 22 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,44 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,05 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 2H), 7,65 – 7,53 (m, 3H), 7,32 – 7,20 (m, 2H), 5,88 (dd, *J* = 5,3, 3,2 Hz, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 1H), 2,44 – 2,28 (m, 2H); MS (ES+): 436,2 (M+1); rotación óptica: -56,67 [MeOH, 0,12]; FT-IR: 2230,8 cm^{-1}.

Esquema 430



429b 430a 430b

Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**430b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acetato (**430a**)

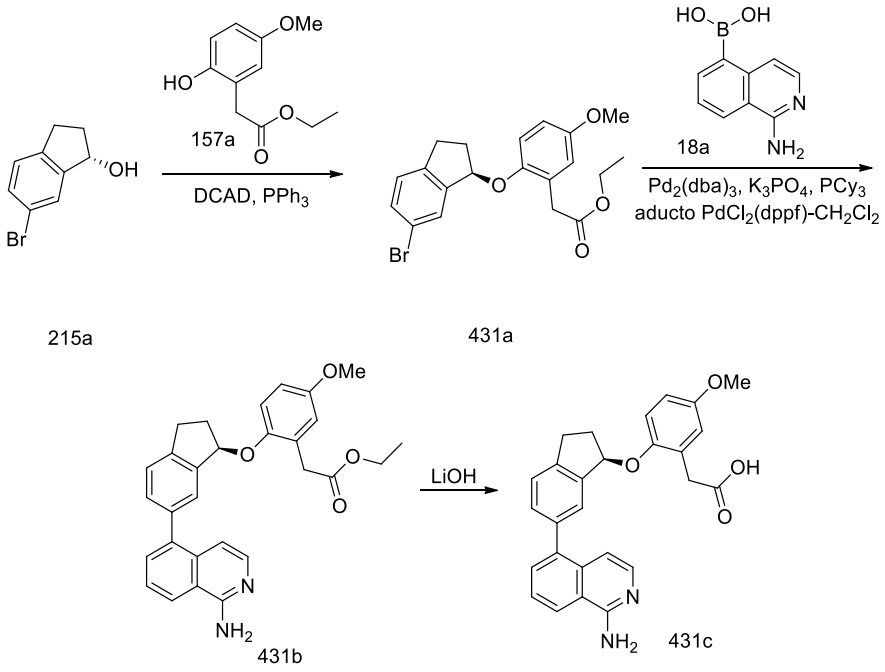
El compuesto **430a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acetato (**429b**) (300 mg, 0,749 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (183 mg, 0,974 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 636 mg, 3,00 mmol), PCy_3 (42,0 mg, 0,150 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (61,2 mg, 0,075 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (68,6 mg, 0,075 mmol)

para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acetato (**430a**) (130 mg, 0,280 mmol, 37,4 % de rendimiento); MS (ES+): 464,2 (M+1); (ES-): 462,0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**430b**)

El compuesto **430b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acetato (**430a**) (130 mg, 0,280 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (35,3 mg, 0,841 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**430b**) (32,1 mg, 26 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,36 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D2O intercambiable), 8,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,85 – 7,76 (m, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 2H), 3,40 – 3,36 (m, 1H), 3,09 – 2,91 (m, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 2H); MS (ES+): 436,2 (M+1); rotación óptica: -48,755 [MeOH, 0,16]; FT-IR: 2230,8 cm^{-1}.

Esquema 431



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-

1-il)oxi)-5-metoxifenil)acético (**431c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-5-metoxifenil)acetato (**431a**)

El compuesto **431a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**215a**) (1,3 g, 6,10 mmol) en DCM (40 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetato (**157a**) (1,283 g, 6,10 mmol), PPh_3 (1,760 g, 6,71 mmol) y una solución de DCAD (2,464 g, 6,71 mmol) en DCM (8 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BR (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-5-metoxifenil)acetato (**431a**) (1,345 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 405,0 (M+1); (ES-): 403,1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-5-metoxifenil)acetato (**431b**)

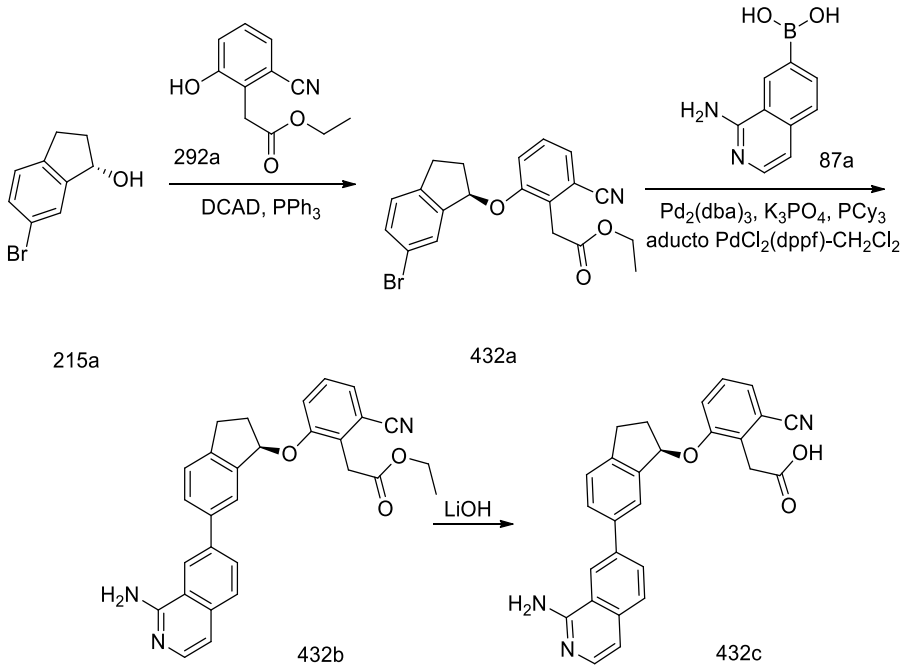
El compuesto **431b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-5-metoxifenil)acetato (**431a**) (300 mg, 0,740 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (181 mg, 0,962 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 628 mg, 2,96 mmol), PCy_3 (41,5 mg, 0,148 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (60,4 mg, 0,074 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (67,8 mg, 0,074 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-5-metoxifenil)acetato (**431b**) (115 mg, 33 % de rendimiento); MS (ES+): 469,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-5-metoxifenil)acético (**431c**)

El compuesto **431c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-5-metoxifenil)acetato (**431b**) (115 mg, 0,245 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (30,9 mg, 0,736 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-5-metoxifenil)acético (**431c**) (13,2 mg, 12 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,01 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,58 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 2H), 5,81 – 5,71

(m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,39 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,22 – 3,08 (m, 1H), 3,04 - 2,88 (m, 1H), 2,72 – 2,56 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H); MS (ES+): 441,2 (M+1); (ES-): 439,2 (M-1); rotación óptica: -172,0 [MeOH, 0,05].

Esquema 432



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acético (**432c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acetato (**432a**)

El compuesto **432a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**215a**) (725 mg, 3,40 mmol) en DCM (40 mL) mediante el uso de etil 2-(2-ciano-6-hidroxifenil)acetato (**292a**) (698 mg, 3,40 mmol), PPh_3 (982 mg, 3,74 mmol) y una solución de DCAD (1374 mg, 3,74 mmol) en DCM (8 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BR (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acetato (**432a**) (945 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; MS (ES+): 422,1 (M+Na); (ES-): 398,1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acetato (**432b**)

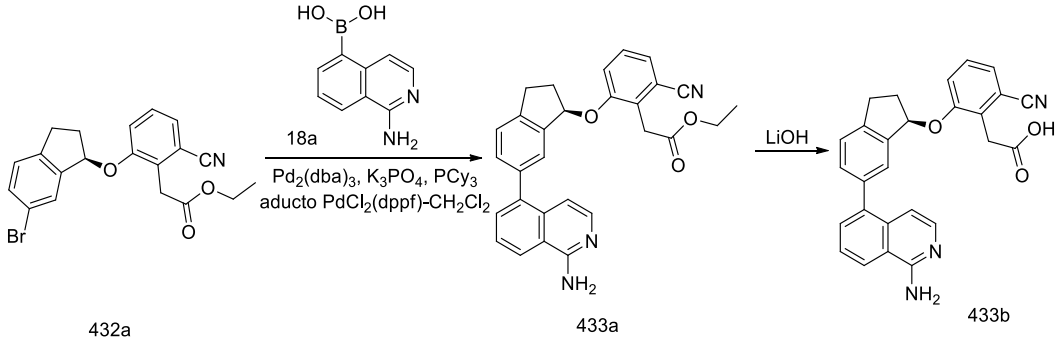
El compuesto **432b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acetato (**432a**) (300 mg, 0,749 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (183 mg, 0,974

mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 749 µl, 3,00 mmol), PCy_3 (42,0 mg, 0,15 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (61,2 mg, 0,075 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (68,6 mg, 0,075 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acetato (**432b**) (129 mg, 37 % de rendimiento); MS (ES+): 464,2 (M+1); (ES-): 462,1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acético (**432c**)

El compuesto **432c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acetato (**432b**) (129 mg, 0,278 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (35,0 mg, 0,835 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acético (**432c**) (30,3 mg, 25 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,99 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,88 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,08 - 5,96 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 3,19 – 3,04 (m, 1H), 3,05 - 2,88 (m, 1H), 2,79 – 2,63 (m, 1H), 2,11 – 1,96 (m, 1H); MS (ES+): 436,2 (M+1); (ES-): 434,2 (M-1); rotación óptica: -160,0 [MeOH, 0,15]; FT-IR: 2227,1 cm^{-1}.

Esquema 433



432a 433a 433b

Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acético (**433b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acetato (**433a**)

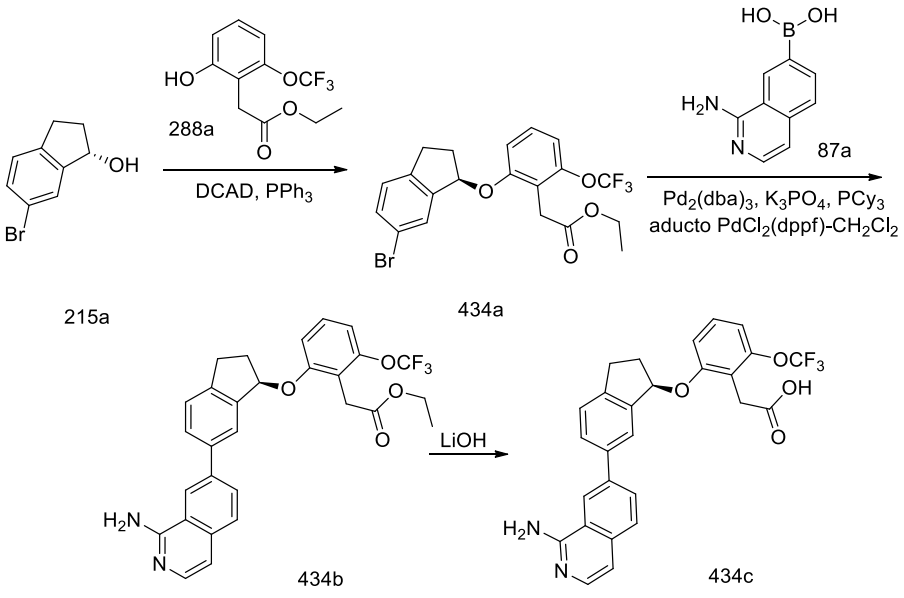
El compuesto **433a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-

6-cianofenil)acetato (**432a**) (300 mg, 0,749 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (183 mg, 0,974 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 636 mg, 3,00 mmol), PCy_3 (42,0 mg, 0,150 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (61,2 mg, 0,075 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (68,6 mg, 0,075 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acetato (**433a**) (114 mg, 33 % de rendimiento); MS (ES+): 464,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acético (**433b**)

El compuesto **433b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acetato (**433a**) (114 mg, 0,246 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (31,0 mg, 0,738 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-cianofenil)acético (**433b**) (30,1 mg, 28 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,45 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,65 - 8,54 (m, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,01 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,22 – 3,09 (m, 1H), 3,08 - 2,91 (m, 1H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 1H); MS (ES+): 436,2 (M+1); rotación óptica: -137,14 [MeOH, 0,105]; FT-IR: 2227,1 cm^{-1}.

Esquema 434



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**434c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**434a**)

El compuesto **434a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de (S)-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**215a**) (1,5 g, 7,04 mmol) en DCM (40 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**288a**) (1,860 g, 7,04 mmol), PPh_3 (2,031 g, 7,74 mmol) y una solución de DCAD (2,84 g, 7,74 mmol) en DCM (8 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BR (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**434a**) (1,213 g, 2,64 mmol, 37,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 481,00 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**434b**)

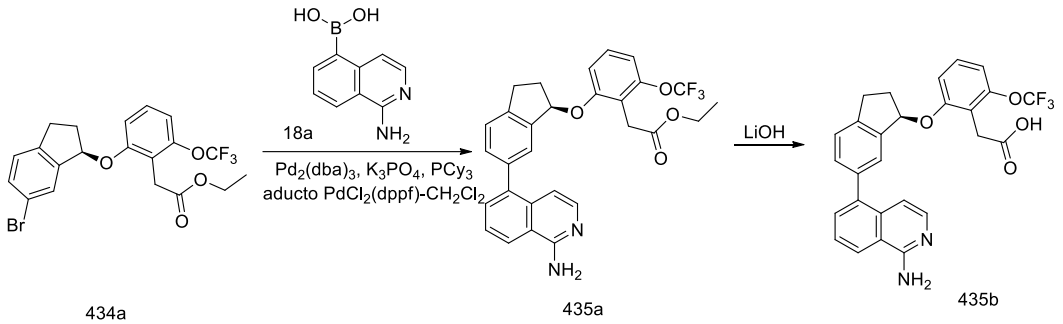
El compuesto **434b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**434a**) (300 mg, 0,653 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-7-il)borónico (**87a**) (160 mg, 0,849 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 4M, 653 µl, 2,61 mmol), PCy_3 (36,6 mg, 0,131 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (53,3 mg, 0,065 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (59,8 mg, 0,065 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**434b**) (127 mg, 37 % de rendimiento); MS (ES+): 523,2 (M+1); (ES-): 521,1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**434c**)

El compuesto **434c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**434b**) (127 mg, 0,243 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (30,6 mg, 0,729 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**434c**) (19,1 mg, 0,039 mmol, 15,89 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,45 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,98 (s, 2H, D_2O intercambiable),

8,87 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,00 (dt, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,00 (t, 1H), 3,52 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 3,05 - 2,87 (m, 1H), 2,80 – 2,61 (m, 1H), 2,15 – 1,96 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56,08 (d, *J* = 1,8 Hz); MS (ES+): 495,2 (M+1); (ES-): 493,2 (M-1); rotación óptica: -131,43 [MeOH, 0,105].

Esquema 435



Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**435b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**435a**)

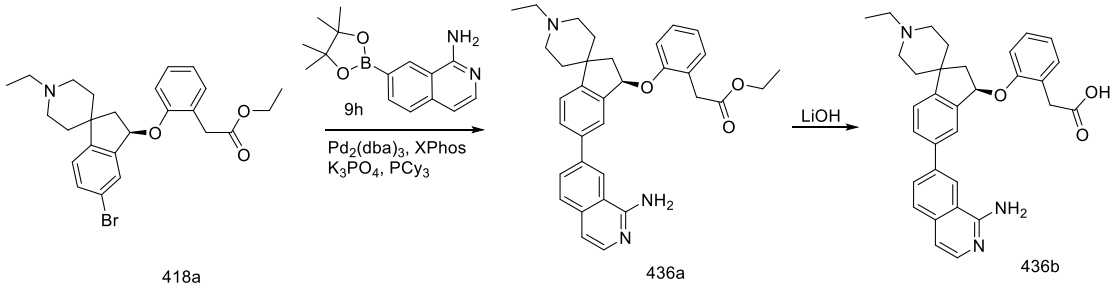
El compuesto **435a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**434a**) (300 mg, 0,653 mmol) en dioxano/Me-THF (10 mL, relación de 9:1) mediante el uso de ácido (1-aminoisoquinolin-5-il)borónico (**18a**) (160 mg, 0,849 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 2 M, 555 mg, 2,61 mmol), PCy_3 (36,6 mg, 0,131 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (53,3 mg, 0,065 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (59,8 mg, 0,065 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método AE (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**435a**) (136 mg, 40 % de rendimiento); MS (ES+): 523,2 (M+1); (ES-): 521,0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**435b**)

El compuesto **435b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acetato (**435a**) (136 mg, 0,260 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de hidrato de hidróxido de litio (32,8 mg, 0,781 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método

M ácido (R)-2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)fenil)acético (**435b**) (40,0 mg, 0,081 mmol, 31,1 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,58 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 2H), 5,98 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,22 – 3,09 (m, 1H), 3,07 - 2,91 (m, 1H), 2,83 – 2,68 (m, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56,10 (d, *J* = 1,9 Hz); MS (ES+): 495,2 (M+1); (ES-): 493,1 (M-1); rotación óptica: -66,67 [MeOH, 0,06].

Esquema 436



Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**436b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**436a**)

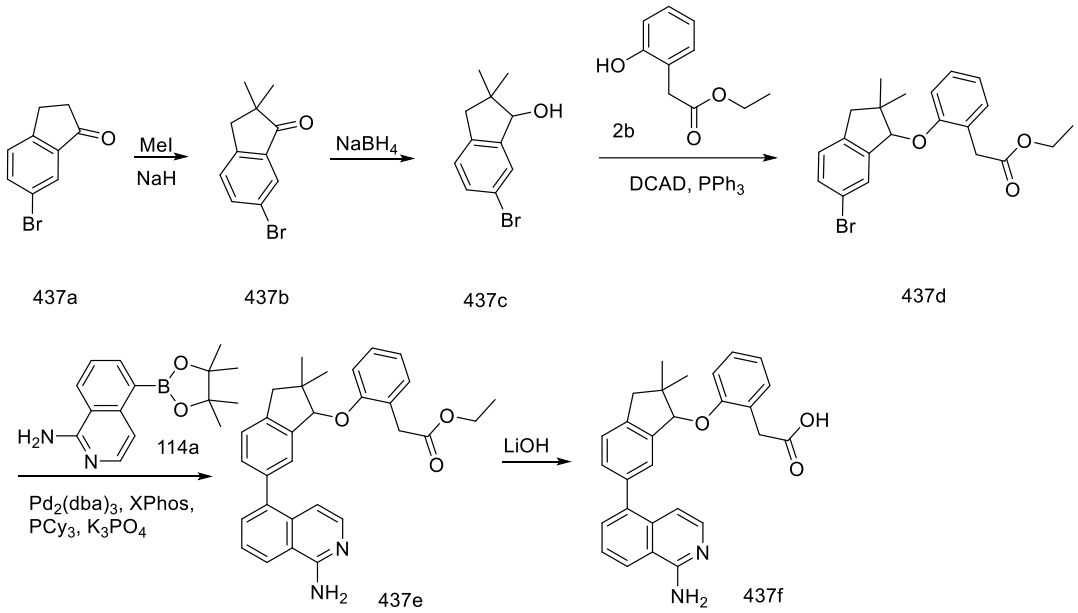
El compuesto **436a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-bromo-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**418a**) (85 mg, 0,180 mmol) en dioxano/2-MeTHF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (97 mg, 0,36 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 120 µl, 0,36 mmol), PCy_3 (20,18 mg, 0,072 mmol), XPhos (17,15 mg, 0,036 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (33,0 mg, 0,036 mmol) y calentamiento a 100 °C durante 10 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**436a**) (56 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 536,4 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**436b**)

El compuesto **436b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de (R)-etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-etil-2,3-

dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acetato (**436a**) (56 mg, 0,105 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (12,93 mg, 0,540 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido (R)-2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-etil-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)fenil)acético (**436b**) (10 mg, 11 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 7,00 – 6,90 (m, 1H), 6,03 – 5,92 (m, 1H), 3,56 – 3,40 (m, 4H), 3,21 – 3,08 (m, 3H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,81 – 2,67 (m, 1H), 2,42 – 2,24 (m, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 1H), 1,90 – 1,72 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+): 508,2 (M+1); (ES-): 506,3 (M-1).

Esquema 437



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**437f**)

Etapa 1: Preparación de 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**437b**)

A una solución de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**437a**) (15 g, 71,1 mmol) en THF (300 mL) se agregó yoduro de metilo (11,11 mL, 178 mmol), se agitó durante 20 min, luego se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (7,11 g, 178 mmol) en porciones y se agitó durante 12 h a RT. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x300 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método P para obtener 6-bromo-2,2-

dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**437b**) (16,03 g, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 239,0 y 241,0 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**437c**)

El compuesto **437c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 205, a partir de 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**437b**) (12 g, 50,2 mmol) en MeOH anhidro (20 mL) mediante el uso de borohidruro de sodio (2,85 g, 75 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método J 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**437c**) (8,4 g, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**437d**)

El compuesto **437d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**437c**) (1 g, 4,15 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (0,747 g, 4,15 mmol), PPh_3 (1,088 g, 4,15 mmol) y una solución de DCAD (1,523 g, 4,15 mmol) en DCM (60 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método V etil 2-(2-((6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**437d**) (480 mg, 29 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 425,1 y 427,0 (M+Na).

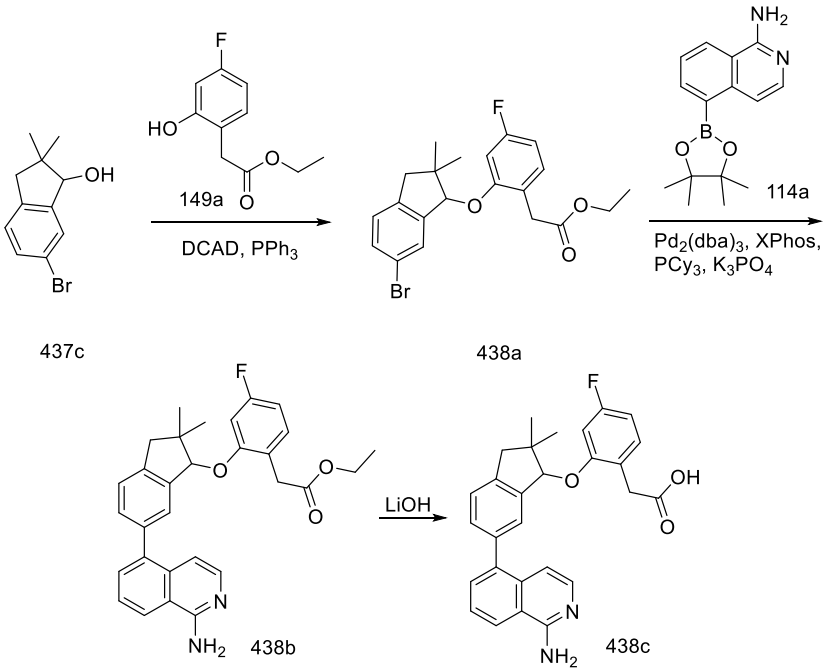
Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**437e**)

El compuesto **437e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**437d**) (160 mg, 0,397 mmol) en dioxano/2Me-THF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (214 mg, 0,793 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 264 µl, 0,793 mmol), PCy_3 (44,5 mg, 0,159 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (72,7 mg, 0,079 mmol) y XPhos (37,8 mg, 0,079 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**437e**) (96 mg, 52 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 467,3 (M+1); (ES-): 465,3 (M-1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**437f**)

El compuesto **437f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**437e**) (96 mg, 0,206 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (28,5 mg, 1,190 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**437f**) (66 mg, 38 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,18 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,57 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,87 – 7,72 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35 – 7,15 (m, 4H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 6,91 – 6,86 (m, 1H), 6,86 – 6,78 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,43 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 2,88 (q, *J* = 15,6 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); MS (ES+): 439,2 (M+1); (ES-): 437,3 (M-1).

Esquema 438



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**438c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**438a**)

El compuesto **438a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**437c**) (1 g, 4,15 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de etil 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato (**149a**) (0,822 g, 4,15 mmol), PPh_3 (1,088 g, 4,15 mmol) y una solución de DCAD (1,523 g, 4,15 mmol) en DCM (60 mL) para obtener después de la

preparación y purificación mediante el uso del método V etil 2-(2-((6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**438a**) (600 mg, 34 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 421,1 y 423,1 (M+1); (ES-): 419,0 y 421,0 (M-1).

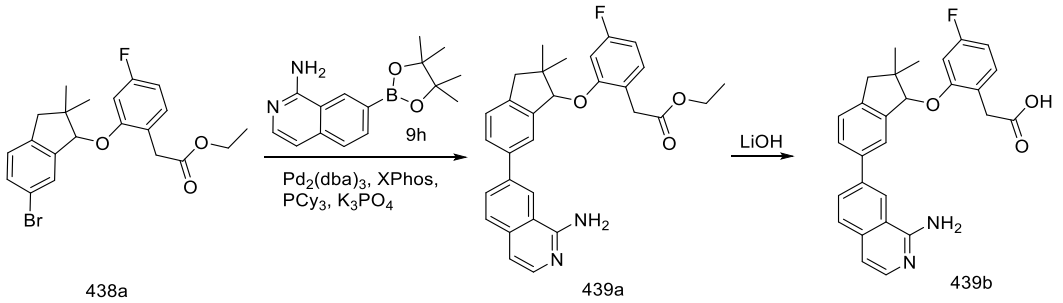
Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**438b**)

El compuesto **438b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**438a**) 200 mg, 0,475 mmol) en dioxano/2Me-THF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (256 mg, 0,949 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 316 µl, 0,949 mmol), PCy_3 (53,3 mg, 0,190 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (87 mg, 0,095 mmol) y XPhos (45,3 mg, 0,095 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**438b**) (121 mg, 53 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 485,3 (M+1); (ES-): 483,3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**438c**)

El compuesto **438c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**438b**) (121 mg, 0,250 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (34,1 mg, 1,424 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**438c**) (86 mg, 40 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,46 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,22 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,59 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,90 – 7,68 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,71 (td, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,49 – 3,37 (m, 2H), 3,01 – 2,74 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,12 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,79; MS (ES+): 457,3 (M+1); (ES-) 455,2 (M-1).

Esquema 439



438a 439a 439b

Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**439b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**439a**)

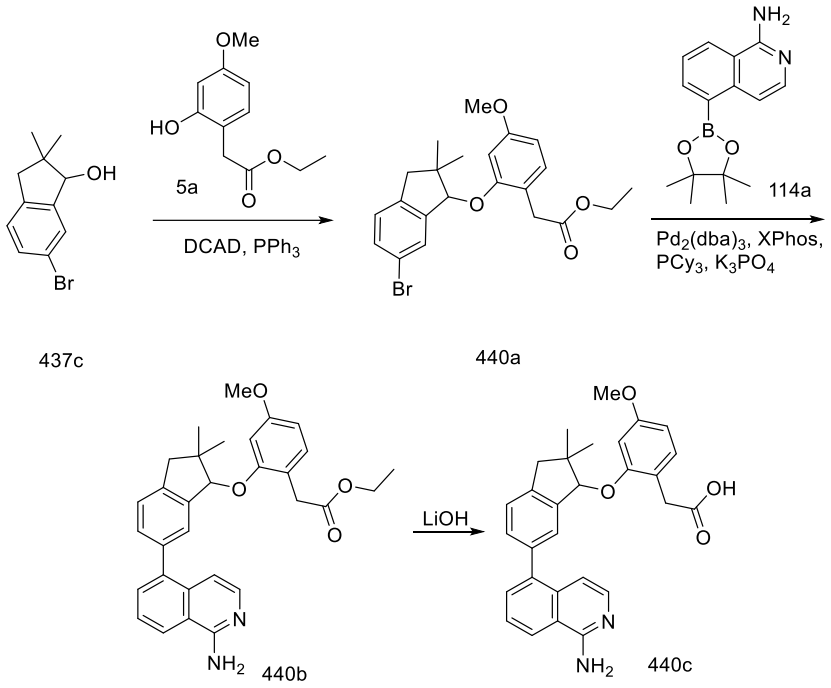
El compuesto **439a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**438a**) (200 mg, 0,475 mmol) en dioxano/2Me-THF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (256 mg, 0,949 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 316 µl, 0,949 mmol), PCy_3 (53,3 mg, 0,190 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (87 mg, 0,095 mmol) y XPhos (45,3 mg, 0,095 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**439a**) (55 mg, 0,114 mmol, 23,91 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 485,3 (M+1); (ES-): 483,2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**439b**)

El compuesto **439b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**439a**) (55 mg, 0,114 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (34,1 mg, 1,424 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**439b**) (20 mg, 9 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,81 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 3H), 6,78 – 6,66 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,85 (q, *J* = 15,6 Hz, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,08 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -112,69; MS (ES+): 457,2 (M+1); (ES-):

455,2 (M-1).

Esquema 440



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**440c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**440a**)

El compuesto **440a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**437c**) (1 g, 4,15 mmol) en DCM (60 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato (**5a**) (0,872 g, 4,15 mmol), PPh_3 (1,088 g, 4,15 mmol) y una solución de DCAD (1,523 g, 4,15 mmol) en DCM (20 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P etil 2-(2-((6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**440a**) (1,2 g, 67 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 433,1 y 435,1 (M+1); (ES-): 431,2 y 433,1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**440b**)

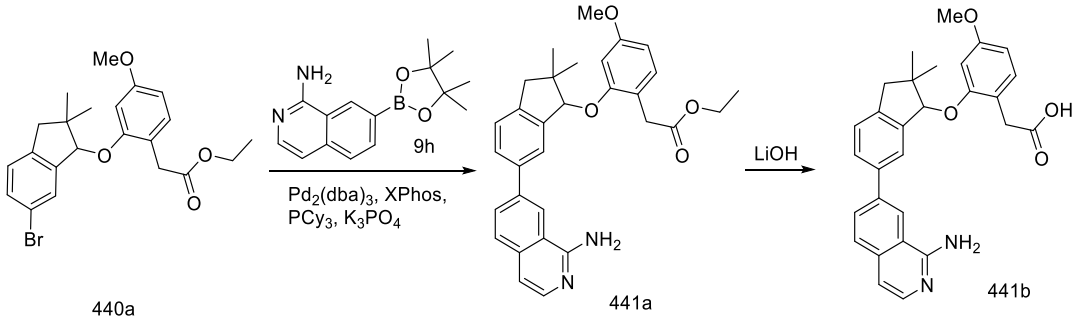
El compuesto **440b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**440a**) (200 mg, 0,462 mmol) en dioxano/2Me-THF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (249 mg, 0,923 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 308 µl, 0,923 mmol), PCy_3

(51,8 mg, 0,185 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (85 mg, 0,092 mmol) y XPhos (44,0 mg, 0,092 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**440b**) (52 mg, 23 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 497,2 (M+1); (ES-): 495,2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**440c**)

El compuesto **440c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**440b**) (52 mg, 0,105 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (33,2 mg, 1,385 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**440c**) (24 mg, 11 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,97 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,56 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,88 – 7,73 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,90 – 6,74 (m, 2H), 6,46 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,38 – 3,34 (m, 2H), 2,98 – 2,78 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,12 (s, 3H); MS (ES+): 469,2 (M+1); (ES-): 467,2 (M-1).

Esquema 441



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**441b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**441a**)

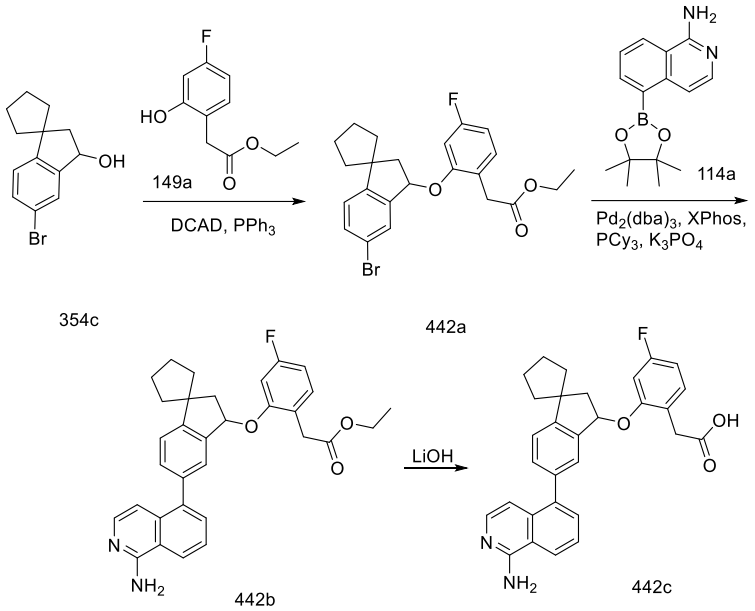
El compuesto **441a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**440a**) (150 mg, 0,346 mmol) en dioxano/2Me-THF (2 mL)

mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (187 mg, 0,692 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 231 µl, 0,692 mmol), PCy_3 (38,8 mg, 0,138 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (63,4 mg, 0,069 mmol) y XPhos (33,0 mg, 0,069 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**441a**) (86 mg, 50 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 497,3 (M+1); (ES-): 495,2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**441b**)

El compuesto **441b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acetato (**441a**) (86 mg, 0,173 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (24,87 mg, 1,038 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**441b**) (27 mg, 17 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,81 (s, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,93 – 2,76 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,08 (s, 3H); MS (ES+): 469,2 (M+1); (ES-): 467,3 (M-1).

Esquema 442



Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**442c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**442a**)

El compuesto **442a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-ol (**354c**) (1 g, 3,74 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de etil 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato (**149a**) (0,742 g, 3,74 mmol), PPh_3 (0,982 g, 3,74 mmol) y una solución de DCAD (1,374 g, 3,74 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**442a**) (1 g, 60 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 447,1 y 449,1 (M+1); (ES-): 445,0 y 447,0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**442b**)

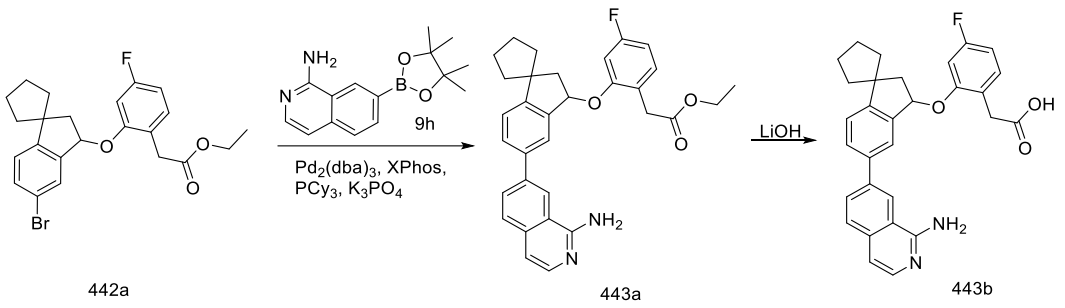
El compuesto **442b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**442a**) (160 mg, 0,358 mmol) en dioxano/2Me-THF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (193 mg, 0,715 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 238 µl, 0,715 mmol), PCy_3 (40,1 mg, 0,143 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (65,5 mg, 0,072 mmol) y XPhos (34,1 mg, 0,072 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-

inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**442b**) (98 mg, 0,192 mmol, 53,7 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 511,3 (M+1); (ES-): 509,2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**442c**)

El compuesto **442c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**442b**) (98 mg, 0,192 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (25,7 mg, 1,073 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-5-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**442c**) (67 mg, 39 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,47 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,07 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,86 – 7,76 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,10 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,97 – 5,88 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,94 – 1,67 (m, 8H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,90; MS (ES+): 483,2 (M+1); (ES-): 481,3 (M-1).

Esquema 443



Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**443b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**443a**)

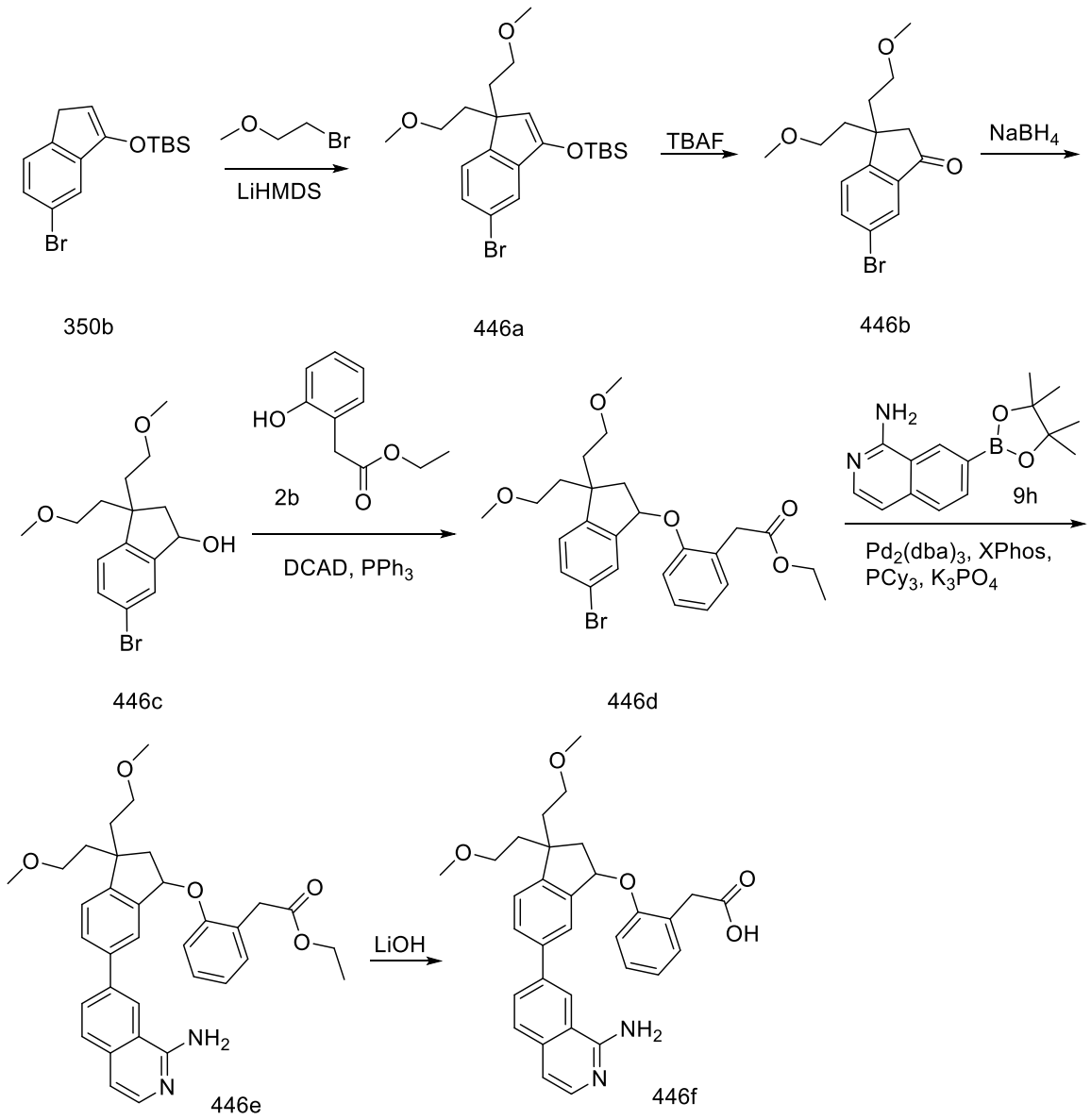
El compuesto **443a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**442a**) (140 mg, 0,313 mmol) en dioxano/2Me-THF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (169 mg, 0,626 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 209 µl, 0,626 mmol), PCy_3 (35,1 mg, 0,125 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (57,3 mg, 0,063 mmol), XPhos (29,8 mg, 0,063

mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**443a**) (62 mg, 39 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 511,3 (M+1); (ES-): 509,3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**443b**)

El compuesto **443b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acetato (**443a**) (62 mg, 0,121 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (22,48 mg, 0,939 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((5'-(1-aminoisoquinolin-7-il)-2',3'-dihidroespiro[ciclopentan-1,1'-inden]-3'-il)oxi)-4-fluorofenil)acético (**443b**) (23 mg, 15 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,88 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,12 (m, 3H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,98 – 5,87 (m, 1H), 3,45 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 1,98 – 1,93 (m, 1H), 1,92 – 1,67 (m, 8H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,84; MS (ES+): 483,2 (M+1); (ES-): 481,1 (M-1).

Esquema 446



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**446f**)

Etapa 1: Preparación de ((5-bromo-1,1-bis(2-metoxietil)-1H-inden-3-il)oxi)(ter-butil)dimetilsilano (**446a**)

El compuesto **446a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 350, a partir de ((5-bromo-1H-inden-3-il)oxi)(ter-butil)dimetilsilano (**350b**) (6 g, 18,44 mmol) en THF anhidro (10 mL), mediante el uso de LiHMDS (1,0 M en THF) (46,1 mL, 46,1 mmol), una solución de 1-bromo-2-metoxietano (5,64 g, 40,6 mmol) en THF anhidro (10 mL) y agitación a -78 °C durante 3 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método V ((5-bromo-1,1-bis(2-metoxietil)-1H-inden-3-il)oxi)(ter-butil)dimetilsilano (**446a**) (3,5 g, 43 % de rendimiento)

como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18 – 7,10 (m, 2H), 7,00 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 2,87 – 2,74 (m, 8H), 2,64 – 2,51 (m, 2H), 1,89 – 1,64 (m, 4H), 0,75 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de 6-bromo-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**446b**)

El compuesto **446b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 350, a partir de ((5-bromo-1,1-bis(2-metoxietil)-1H-inden-3-il)oxi)(ter-butil)dimetilsilano (**446a**) (3,5 g, 7,93 mmol) en THF anhidro (100 mL) mediante el uso de TBAF (1,0 M en THF; 11,89 mL, 11,89 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método O 6-bromo-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**446b**) (2,01 g, 77 % de rendimiento) como un aceite marrón claro; MS (ES+): 327,0 y 329,0 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 6-bromo-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**446c**)

El compuesto **446c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 205, a partir de 6-bromo-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**446b**) (2 g, 6,11 mmol) en MeOH anhidro (20 mL) mediante el uso de borohidruro de sodio (0,347 g, 9,17 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método I 6-bromo-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**446c**) (1,5 g, 75 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 – 7,34 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,05 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,38 – 3,29 (m, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,16 – 3,09 (m, 5H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 1,88 – 1,68 (m, 4H).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((6-bromo-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**446d**)

El compuesto **446d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de 6-bromo-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**446c**) (1,5 g, 4,56 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (0,821 g, 4,56 mmol), PPh_3 (1,195 g, 4,56 mmol) y una solución de DCAD (1,673 g, 4,56 mmol) en DCM (60 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método V etil 2-(2-((6-bromo-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**446d**) (1,01 g, 45 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,79 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 2H), 3,54

(s, 2H), 3,33 – 3,17 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,69 (dd, *J* = 13,8, 7,3 Hz, 1H), 1,99 – 1,76 (m, 5H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 513,1 y 515,1 (M+Na).

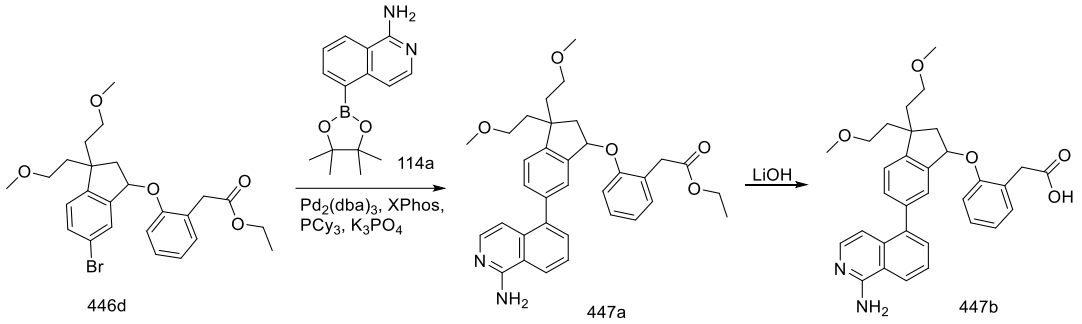
Etapa 5: Preparación de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**446e**)

El compuesto **446e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-bromo-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**446d**) (200 mg, 0,407 mmol) en dioxano/2Me-THF (2 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (220 mg, 0,814 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 271 µl, 0,814 mmol), PCy_3 (45,7 mg, 0,163 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (74,5 mg, 0,081 mmol) y XPhos (38,8 mg, 0,081 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**446e**) (71 mg, 32 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 555,3 (M+1); (ES-): 553,2 (M-1).

Etapa 6: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**446f**)

El compuesto **446f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**446e**) (71 mg, 0,128 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (29,2 mg, 1,221 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**446f**) (22 mg, 10 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,05 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,89 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,15 (m, 4H), 6,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,86 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,10 – 1,84 (m, 5H); MS (ES+): 527,2 (M+1); (ES-): 525,2 (M-1).

Esquema 447



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**447b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**447a**)

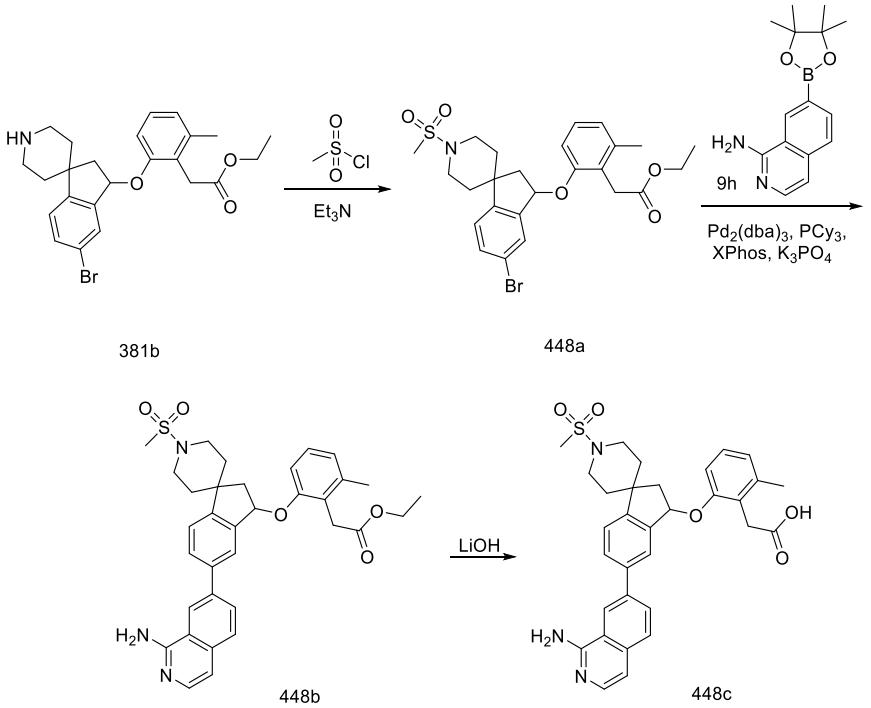
El compuesto **447a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-bromo-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**446d**) (200 mg, 0,407 mmol) en dioxano/2Me-THF (2 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (220 mg, 0,814 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 271 µl, 0,814 mmol), PCy_3 (45,7 mg, 0,163 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (74,5 mg, 0,081 mmol) y XPhos (38,8 mg, 0,081 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método U etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**447a**) (162 mg, 0,292 mmol, 71,8 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 555,3 (M+1); (ES-): 553,2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**447b**)

El compuesto **447b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**447a**) (162 mg, 0,292 mmol) en THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (29,2 mg, 1,221 mmol) en agua (1 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método M ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3,3-bis(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**447b**) (112 mg, 52 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,55 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,26 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,88 (m, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,35 (m, 3H), 7,27 (td, *J* = 7,7, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 1H), 5,86 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 4H), 3,20 (s,

3H), 3,18 (s, 3H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,18 – 1,82 (m, 5H); MS (ES+): 527,3 (M+1); (ES-) 525,2 (M-1).

Esquema 448



381b 448a 448b 448c

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**448c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**448a**)

A una solución helada de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato, TFA (**381b**) (0,7 g, 1,223 mmol) en DCM (10 mL) se agregó trietilamina (0,545 mL, 3,91 mmol), seguida de cloruro de metansulfonilo (0,182 g, 1,590 mmol), y se la dejó calentar hasta RT con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl (3 mL) y se la extrajo con CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método O para obtener etil 2-(2-((5-bromo-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**448a**) (0,42 g, 64 % de rendimiento) como un gel transparente; MS (ES+): 558,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**448b**)

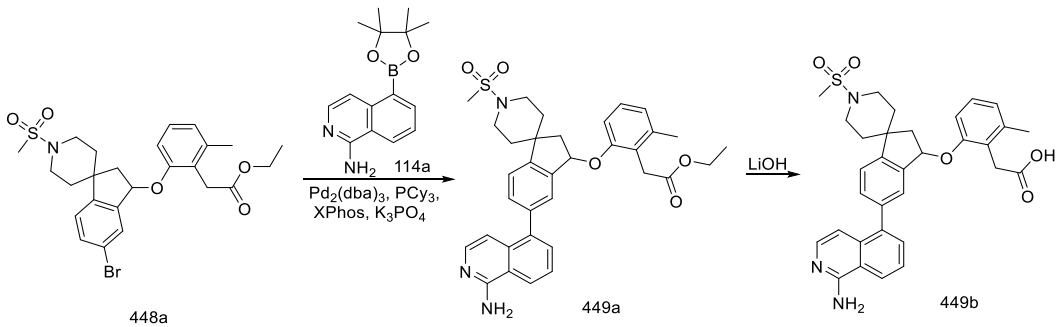
El compuesto **448b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1'-(metilsulfonil)-2,3-

dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**448a**) (0,21 g, 0,391 mmol) en dioxano/2-MeTHF (3 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (0,211 g, 0,783 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 0,261 mL, 0,783 mmol), PCy_3 (0,044 g, 0,157 mmol), XPhos (0,019 g, 0,039 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,072 g, 0,078 mmol) y calentamiento a 100 °C durante 4 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**448b**) (82 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 600,2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**448c**)

El compuesto **448c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**448b**) (80 mg, 0,133 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 534 µl, 0,534 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**448c**) (23 mg, 30 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,11 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,90 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,98 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,11 (m, 3H), 6,90 – 6,77 (m, 1H), 5,94 (dd, *J* = 6,8, 3,7 Hz, 1H), 3,70 – 3,45 (m, 4H), 3,05 – 2,75 (m, 5H), 2,65 (dd, *J* = 13.9, 6,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13 – 1,93 (m, 3H), 1,82 – 1,60 (m, 2H); MS (ES+): 572,2 (M+1); (ES-): 570,2 (M-1).

Esquema 449



448a 449a 449b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**449b**)

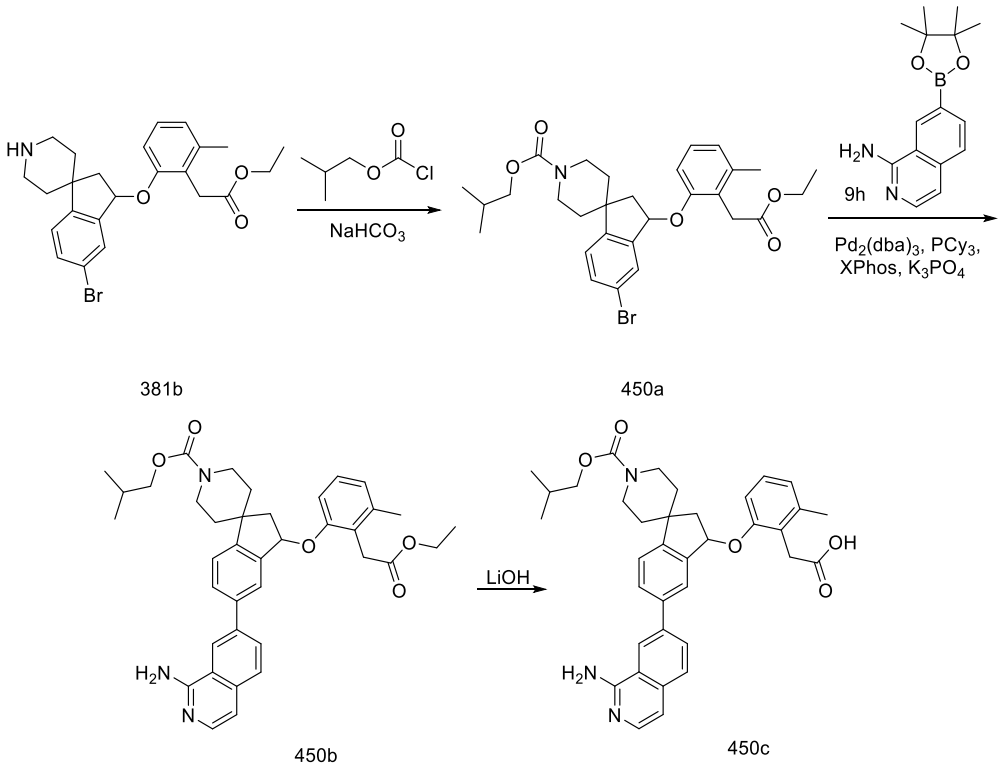
Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**449a**)

El compuesto **449a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 5 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**448a**) (210 mg, 0,391 mmol) en dioxano/2Me-THF (3 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (211 mg, 0,783 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 261 µl, 0,783 mmol), PCy_3 (43,9 mg, 0,157 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (71,7 mg, 0,078 mmol) y XPhos (18,66 mg, 0,039 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**449a**) (123 mg, 0,205 mmol, 52,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 600,2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**449b**)

El compuesto **449b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato (**449a**) (120 mg, 0,2 mmol) en MeOH (1,6 mL) y THF (1.6 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución acuosa 1 M; 800 µl, 0,8 mmol), agitación durante 28 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**449b**) (45 mg, 39 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,21 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,97 – 7,77 (m, 2H), 7,69 – 7,55 (m, 2H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,20 – 7,07 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 6,8, 4,1 Hz, 1H), 3,60 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,06 – 2,79 (m, 5H), 2,72 (dd, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,14 – 1,89 (m, 3H), 1,85 – 1,64 (m, 2H); MS (ES+): 572,2 (M+1); (ES-): 570,2 (M-1).

Esquema 450



381b 450a 450b 450c

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**450c**)

Etapa 1: Preparación de isobutil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**450a**)

El compuesto **450a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 370, a partir de etil 2-(2-((5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acetato, TFA (**381b**) (0,7 g, 1,223 mmol) en THF (10 mL) mediante el uso de bicarbonato de sodio (3,06 mL, 6,11 mmol) y isobutil carbonoclorhidrato (0,251 g, 1,834 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método P isobutil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**450a**) (0,54 g, 79 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 580,3 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**450b**)

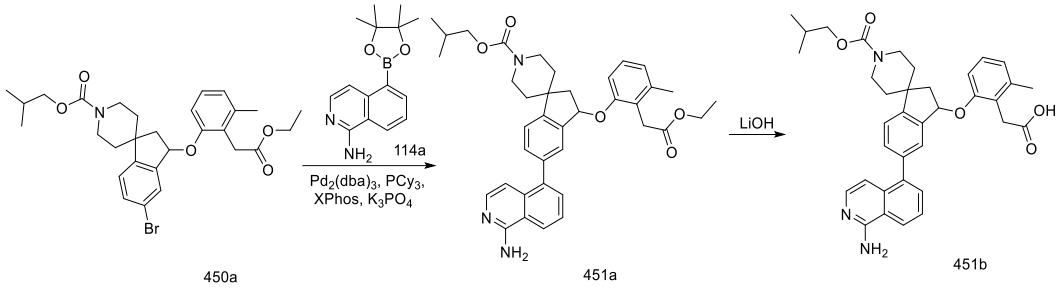
El compuesto **450b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 112, a partir de isobutil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**450a**) (0,27 g, 0,483 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (0,261 g, 0,967 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 0,322 mL, 0,967 mmol), PCy_3 (0,054 g, 0,193 mmol), XPhos (0,023 g, 0,048

mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,089 g, 0,097 mmol) y calentamiento a 100 °C durante 4 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**450b**) (142 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 622,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**450c**)

El compuesto **450c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**450b**) (140 mg, 0,225 mmol) en MeOH (1,8 mL) y THF (1,8 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución 1 N, 901 µl, 0,901 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método BV ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**450c**) (28 mg, 21 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,05 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,00 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,87 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 – 7,11 (m, 3H), 6,86 – 6,79 (m, 1H), 5,97 – 5,87 (m, 1H), 4,14 – 3,92 (m, 2H), 3,81 (d, 2H), 3,61 – 3,42 (m, 2H), 3,21 – 2,90 (m, 2H), 2,77 – 2,62 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 1,99 – 1,73 (m, 3H), 1,68 – 1,48 (m, 2H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); MS (ES+): 594,3 (M+1); (ES-): 592,2 (M-1).

Esquema 451



450a 451a 451b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**451b**)

Etapa 1: Preparación de isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**451a**)

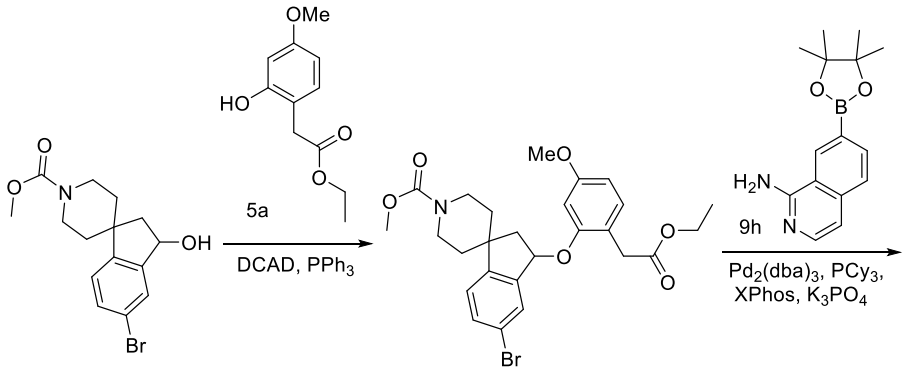
El compuesto **451a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la

etapa 5 del esquema 1, a partir de isobutil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**450a**) (270 mg, 0,483 mmol) en dioxano/2Me-THF (3 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (261 mg, 0,967 mmol), K_3PO_4 (solución acuosa 3 M, 322 µl, 0,967 mmol), PCy_3 (54,2 mg, 0,193 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (89 mg, 0,097 mmol), XPhos (23,05 mg, 0,048 mmol) y agitación a 100 °C durante 4 h para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método F isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**451a**) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 622,3 (M+1).

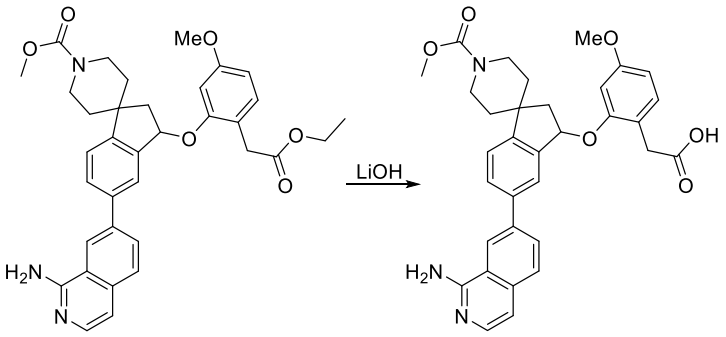
Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**451b**)

El compuesto **451b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 1, a partir de isobutil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-metilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**451a**) (135 mg, 0,217 mmol) en MeOH (1,8 mL) y THF (1,8 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (solución acuosa 1 M; 868 µl, 0,868 mmol) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método G ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(isobutoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-6-metilfenil)acético (**451b**) (67 mg, 52 % de rendimiento), sal de HCl, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,46 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,22 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,93 – 7,79 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,20 – 7,06 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 6,5, 2,1 Hz, 1H), 5,98 – 5,83 (m, 1H), 4,16 – 3,92 (m, 2H), 3,82 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,13 – 2,92 (m, 2H), 2,77 (dd, *J* = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,99 – 1,73 (m, 3H), 1,73 – 1,50 (m, 2H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); MS (ES+): 594,3 (M+1); (ES-): 592,2 (M-1).

Esquema 452



408c 452a



452b 452c

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**452c**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxifenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**452a**)

El compuesto **452a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 2, a partir de metil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408c**) (0,6 g, 1,764 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de PPh_3 (0,555 g, 2,116 mmol), etil 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato (**5a**) (0,445 g, 2,116 mmol) y una solución de DCAD (0,777 g, 2,116 mmol) en DCM (10 mL) para obtener después de la preparación y purificación mediante el uso del método O metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxifenoxi)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**452a**) (0,51 g, 0,958 mmol, 54,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 554,1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxifenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato (**452b**)

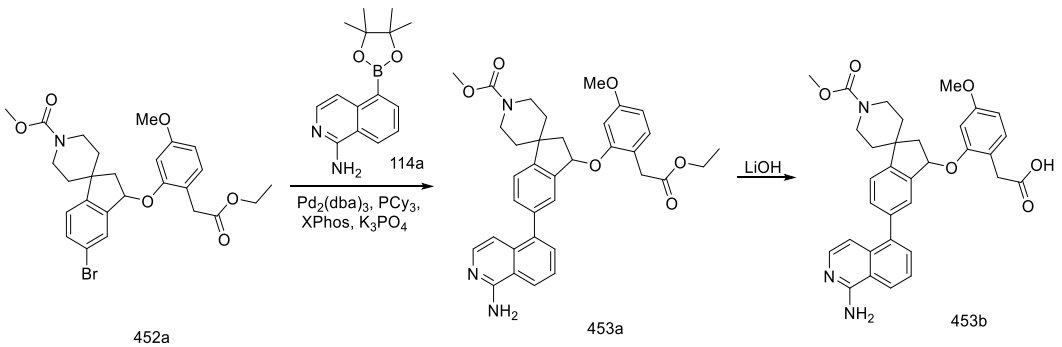
El Compuesto **452b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del esquema 112, de metil 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxifenoxi)-

2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**452a**) (0,25 g, 0,470 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (0,254 g, 0,939 mmol), K_3PO_4 (3M de solución acuosa, 0,313 mL, 0,939 mmol), PCy_3 (0,040 g, 0,141 mmol), XPhos (0,022 g, 0,047 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,086 g, 0,094 mmol) y calentamiento a 100 °C durante 6 h para obtener, después de la preparación y la purificación mediante el método BW, metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxifenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**452b**) (60 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 596,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1”-(metoxicarbonil)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4”-piperidin]-3-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**452c**)

El Compuesto **452c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del esquema 1, de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxifenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**452b**) (60 mg, 0,101 mmol) en MeOH (0,8 mL) y THF (0,8 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (1N de solución acuosa; 403 µl, 0,403 mmol) para obtener, después de la preparación y la purificación mediante el método G dos veces, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**452c**) (5 mg, 9 % de rendimiento), sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,00 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,87 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 – 7,81 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,05 – 5,81 (m, 1H), 4,14 – 3,86 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,14 – 2,64 (m, 3H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,95 – 1,74 (m, 2H), 1,66 – 1,48 (m, 2H); MS (ES+): 568,3 (M+1); (ES-): 566,2 (M-1).

Esquema 453



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1”-(metoxicarbonil)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4”-piperidin]-3-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**453b**)

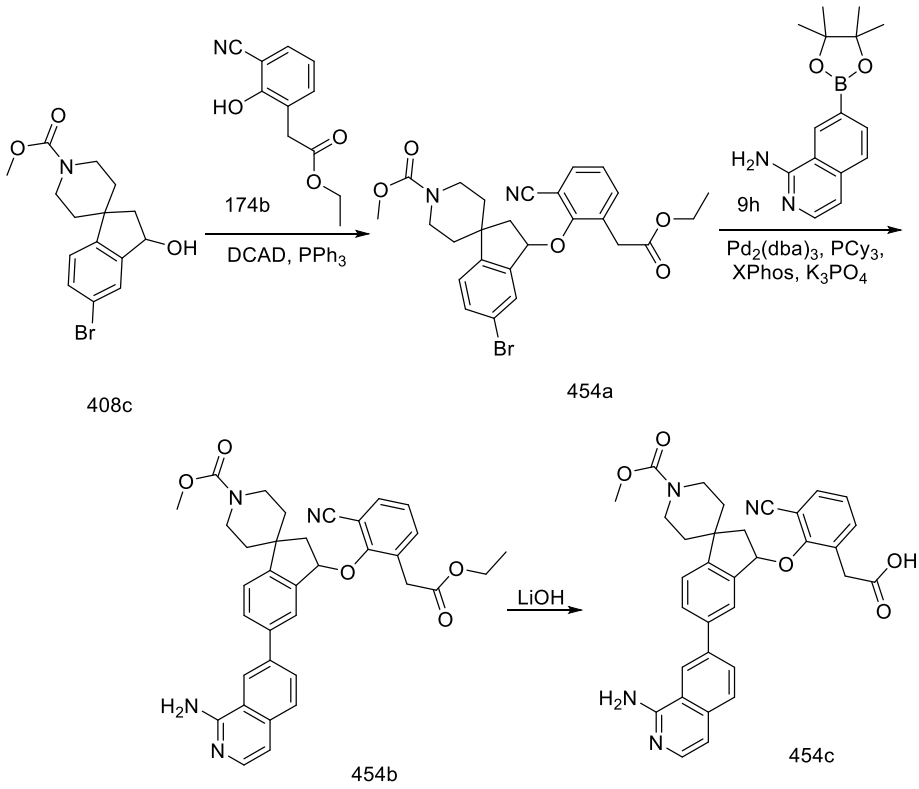
Etapa 1: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxifenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**453a**)

El Compuesto **453a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del esquema 112, de metilo 5-bromo-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxifenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**452a**) (0,25 g, 0,470 mmol) en dioxano/2-MeTHF (4 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (0,254 g, 0,939 mmol), K_3PO_4 (3M de solución acuosa, 313 mL, 0,961 mmol), PCy_3 (0,040 g, 0,141 mmol), XPhos (0,022 g, 0,047 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,086 g, 0,094 mmol), y calentamiento a 100 °C durante 6 h para obtener, después de la preparación y la purificación mediante el método BW, metilo 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxifenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**453a**) (130 mg, 0,218 mmol, 46,5 % rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 596,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1”-(metoxicarbonil)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4”-piperidin]-3-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**453b**)

El Compuesto **453b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del esquema 1, de 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxifenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**453a**) (130 mg, 0,218 mmol) en MeOH (1,6 mL) y THF (1,6 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (1N de solución acuosa; 873 µl, 0,873 mmol) para obtener, después de la preparación y la purificación mediante el método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1”-(metoxicarbonil)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-4-metoxifenil)acético (**453b**) (57 mg, 46 % de rendimiento), sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,96 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,32 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,02 – 5,88 (m, 1H), 4,15 – 3,91 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,23 – 2,85 (m, 2H), 2,76 (dd, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,08 (dd, *J* = 13,7, 4,4 Hz, 1H), 1,98 – 1,72 (m, 2H), 1,72 – 1,50 (m, 2H); MS (ES+): 568,2 (M+1); (ES-): 566,2 (M-1).

Esquema 454



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1”-(metoxicarbonil)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4”-piperidin]-3-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**454c**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-bromo-3-(2-ciano-6-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**454a**)

Compuesto **454a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del esquema 2, de metil 5-bromo-3-hidroxi-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**408c**) (0,6 g, 1,764 mmol) en DCM (30 mL) mediante el uso de PPh_3 (0,555 g, 2,116 mmol), etil 2-(3-ciano-2-hidroxifenil)acetato (**174b**) (0,434 g, 2,116 mmol) y una solución de DCAD (0,777 g, 2,116 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el uso del método O, metil 5-bromo-3-(2-ciano-6-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**454a**) (0,89 g, 96 % de rendimiento) como un gel transparente; MS (ES+): 549,1 (M+Na)

Etapa 2: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-ciano-6-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**454b**)

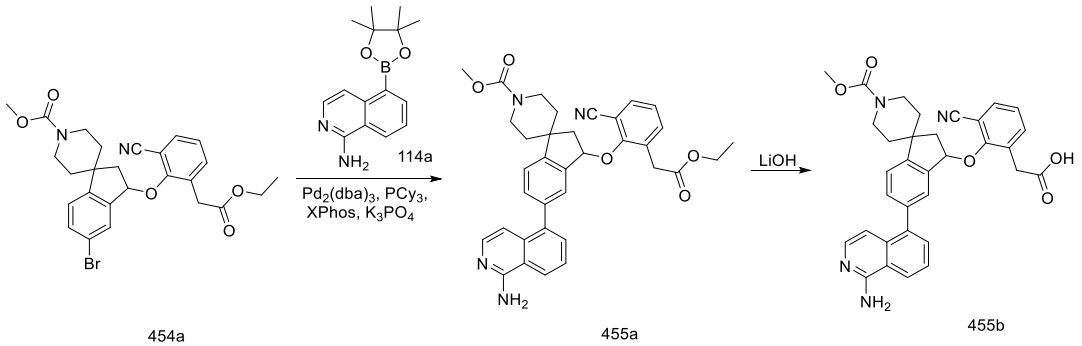
El Compuesto **454b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del esquema 112, de metil 5-bromo-3-(2-ciano-6-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**454a**) (0,41 g, 0,777 mmol) en dioxano/2-MeTHF (5 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (0,420 g, 1,555 mmol), K_3PO_4 (3M de solución acuosa, 0,518

mL, 1,555 mmol), PCy_3 (0,065 g, 0,233 mmol), XPhos (0,037 g, 0,078 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,142 g, 0,155 mmol), y calentamiento a 100 °C durante 4 h para obtener, después de la preparación y purificación mediante el método BW, metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-ciano-6-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**454b**) (172 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 591,3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1"-(metoxicarbonil)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4"-piperidin]-3-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**454c**)

El Compuesto **454c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del esquema 1, de metil 5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(2-ciano-6-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**454b**) (170 mg, 0,288 mmol) en MeOH (2,5 mL) y THF (2,5 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (1N de solución acuosa; 1151 µl, 1,151 mmol) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-7-il)-1"-(metoxicarbonil)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4"-piperidin]-3-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**454c**) (83 mg, 51 % de rendimiento), sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,48 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,85 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,05 – 7,89 (m, 2H), 7,79 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,36 – 7,21 (m, 2H), 5,97 - 5,84 (m, 1H), 4,17 – 3,92 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,56 – 3,38 (m, 2H), 3,22 – 2,88 (m, 2H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,00 – 1,75 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H); MS (ES+): 563,2 (M+1); (ES-): 561,2 (M-1); FT-IR: 2230,8 cm^{-1}.

Esquema 455



454a 455a 455b

Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1"-(metoxicarbonil)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4"-piperidin]-3-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**455b**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-ciano-6-(2-etoxi-2-

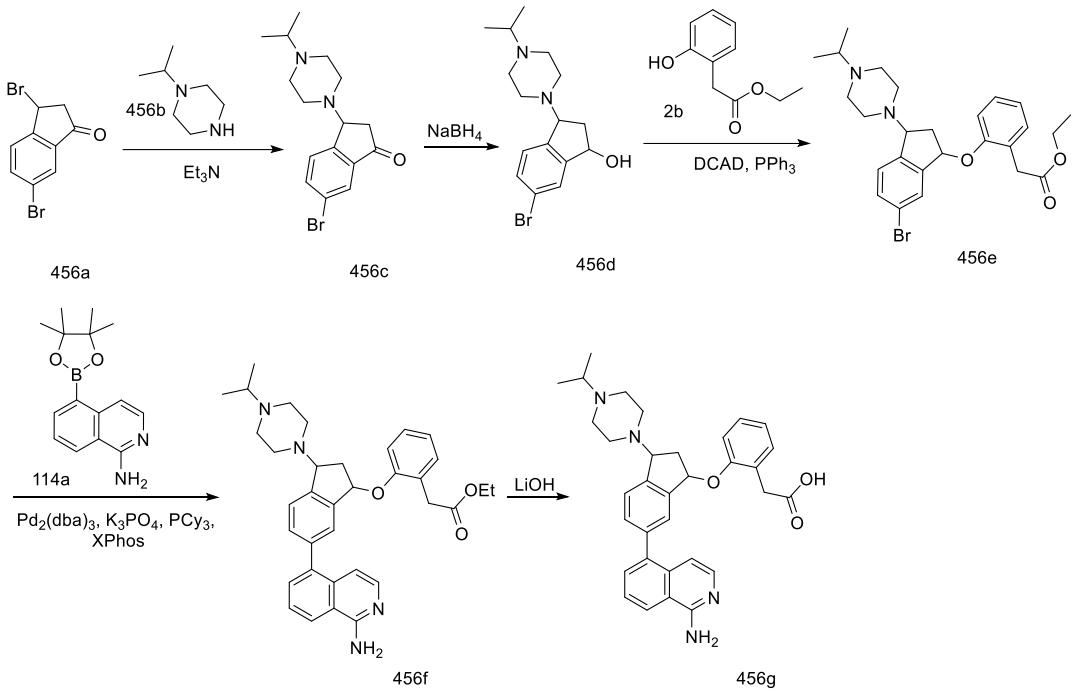
oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**455a**)

El Compuesto **455a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del esquema 112, de metil 5-bromo-3-(2-ciano-6-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**454a**) (0,41 g, 0,777 mmol) en dioxano/2-MeTHF (5 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (0,420 g, 1,555 mmol), K_3PO_4 (3M de solución acuosa, 0,518 mL, 1,555 mmol), PCy_3 (0,065 g, 0,233 mmol), XPhos (0,037 g, 0,078 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,142 g, 0,155 mmol) y calentamiento a 100 °C durante 4 h para obtener, después de la preparación y purificación mediante el uso del método BW, metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-ciano-6-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**455a**) (130 mg, 46,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 596,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4”-piperidin]-3-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**455b**)

El Compuesto **455b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del esquema 1, de metil 5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(2-ciano-6-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato (**455a**) (220 mg, 0,372 mmol) en MeOH (3 mL) y THF (3 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (1N de solución acuosa; 1490 µl, 1,490 mmol) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el uso del método G, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1'-(metoxicarbonil)-2,3-dihidrospiro[inden-1,4'-piperidin]-3-il)oxi)-3-cianofenil)acético (**455b**) (147 mg, 70 % de rendimiento), sal de HCI como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12.47 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,65 – 8,51 (m, 1H), 7,85 – 7,71 (m, 3H), 7,69 – 7,57 (m, 3H), 7,46 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 4,22 – 3,94 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,60 – 3,37 (m, 2H), 3,25 – 2,90 (m, 2H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,05 – 1,80 (m, 3H), 1,55 – 1,43 (m, 1H); MS (ES+): 563,3 (M+1); (ES-): 561,2 (M-1); FT-IR: 2230,8 cm^{-1}.

Esquema 456



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**456g**)

Etapa 1: Preparación de 6-bromo-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**456c**)

A una solución agitada de 3,6-dibromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**456a**) (3,0 g, 10,42 mmol; CAS N.° 1443227-18-6) en DCM (10 mL) en nitrógeno, se le agregó Et_3N (4,26 mL, 31,26 mmol), 1-isopropilpiperazina (**456b**) (2,0 g, 15,63 mmol; CAS N.° 4318-42-7) y se agitó a RT durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM, y se extrajo 2x con DCM. Los orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante el uso del método BY para obtener 6-bromo-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**456c**) (1,2 g, 35 % de rendimiento) como un jarabe incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 2,0, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 3,2, 3,6 Hz, 1H), 2,85-2,37 (m, 9H), 2,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H). 1,04 (d, *J* = 6,8, Hz, 6H); MS (ES+): 337,0 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 6-bromo-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**456d**)

El Compuesto **456d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del esquema 205, de 6-bromo-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**456c**) (1,2 g, 3,56 mmol) en MeOH anhidro (24 mL) mediante el uso de borohidruro de sodio (0,269 g, 7,12 mmol) para obtener, después de la preparación y

purificación mediante el método de purificación BY, 6-bromo-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**456d**) (1,0 g, 83 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4, Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,87 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,67-2,32 (m, 9H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H); MS (ES+): 339,20 (M+1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((6-bromo-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**456e**)

El Compuesto **456e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del esquema 2, de 6-bromo-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**456d**) (1,0 g, 2,94 mmol) en DCM (20 mL) mediante el uso de PPh_3 (1,54 g, 5,88 mmol), etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (0,637 g, 3,52 mmol) y una solución de DCAD (2,16 g, 5,88 mmol) en DCM (10 mL) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el método BY, etil 2-(2-((6-bromo-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**456e**) (0,8 g, 54 % de rendimiento) como un gel incoloro; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 5,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 3,99- 2,88 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,66-2,25 (m, 10H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H); MS (ES+): 503,30 (M+3).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**456f**)

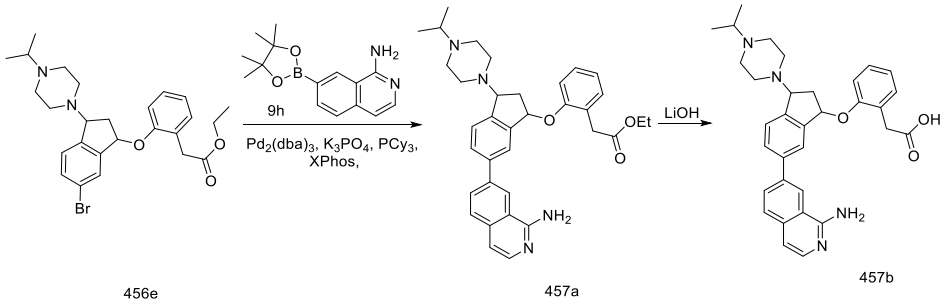
El Compuesto **456f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del esquema 112, de etil 2-(2-((6-bromo-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**456e**) (400 mg, 0,798 mmol) en dioxano/2-MeTHF (10 mL) mediante el uso de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (323 mg, 1,19 mmol), K_3PO_4 (338 mg, 1,596 mmol), PCy_3 (111 mg, 0,399 mmol), XPhos (38 mg, 0,039 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (146 mg, 0,715 mmol) y calentamiento a 100 °C durante 16 h para obtener, después de la preparación y purificación mediante el método BZ, etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**456f**) (250 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido marrón; MS (ES+): 565,01 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**456g**)

El Compuesto **456g** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en

la Etapa 2 del esquema 1, de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**456f**) (250 mg, 0,448 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) y agua (2 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (55 mg, 0,134 mmol) y agitación durante la noche para obtener, después de la preparación y purificación mediante el método CA, ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**456g**) (92 mg, 39 % de rendimiento), sal de TFA como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,96 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,20 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,59 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,96 – 7,79 (m, 2H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,55 – 7,42 (m, 2H), 7,33 – 7,17 (m, 3H), 6,97 – 6,86 (m, 2H), 5,97 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,82 – 4,65 (m, 1H), 3,52 – 2,55 (m, 12H), 2,32 – 2,11 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); MS (ES+): 537,20 (M+1); análisis calculado para $C_{33}H_{36}N_4O_3.2H_2O.3.25CF_3COOH$: C, 50,30; H, 4,62; F, 19,64; N, 5,94; encontrado: C, 49,99; H, 4,25; N, 5,93,

Esquema 457



Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**457b**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**457a**)

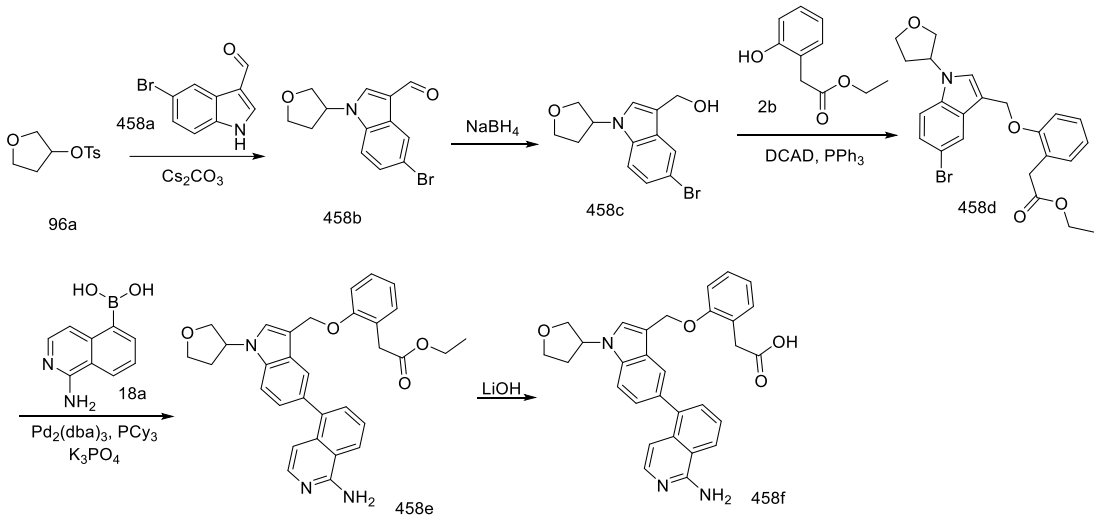
El Compuesto **457a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del esquema 112, de etil 2-(2-((6-bromo-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**456e**) (400 mg, 0,798 mmol) en dioxano/2-MeTHF (10 mL) mediante el uso de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**9h**) (323 mg, 1,19 mmol), K_3PO_4 (338 mg, 1,596 mmol), PCy_3 (111 mg, 0,399 mmol), XPhos (38 mg, 0,039 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (146 mg, 0,715 mmol), y se calentó a 100 °C durante 16 h para obtener, después de la preparación y purificación mediante el uso del método BZ, etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**457a**) (250 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido marrón; MS (ES+): 565,01 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(4-

isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**457b**)

El Compuesto **457b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del esquema 1, de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**457a**) (250 mg, 0,448 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) y agua (2 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (55 mg, 0,134 mmol) y agitación durante la noche para obtener, después de la preparación y purificación mediante el método CB, ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**457b**) (21 mg, 11 % de rendimiento), sal de TFA como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,12 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,07 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,00 – 7,88 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,18 (m, 4H), 6,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,03 – 5,92 (m, 1H), 4,73 – 4,64 (m, 1H), 3,57 – 2,55 (m, 12H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS (ES+): 537,20 (M+1).

Esquema 458



Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metoxi)fenil)acético (**458f**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-carbaldehido (**458b**)

El Compuesto **458b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del esquema 86, de 5-bromo-1H-indol-3-carbaldehido (**458a**) (6,4 g, 28,56 mmol; CAS N.° 877-03-2) en DMF (77 mL) mediante el uso de Cs_2CO_3 (18,61, 57,126 mmol) y tetahidrofuran-3-il 4-metilbencensulfonato (**96a**) (7,69 g, 31,74 mmol) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el uso de cromatografía en columna [gel de sílice, con elución con EtOAc en *n*-heptano a partir de 0-60 %] 5-bromo-

1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-carbaldehido (**458b**) (6 g, 64 % de rendimiento) como un sólido rosa claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,41 – 5,28 (m, 1H), 4,18 – 4,05 (m, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 2H), 3,89 – 3,77 (m, 1H), 2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metanol (**458c**)

El Compuesto **458c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del esquema 205, de 5-bromo-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-carbaldehido (**458b**) (2 g, 6,80 mmol) en MeOH anhidro (5 mL) mediante el uso de borohidruro de sodio (0,39 g, 10,2 mmol) para obtener, después de la preparación, (5-bromo-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metanol (**458c**) (2 g) como un líquido incoloro, y se usó como tal para la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 5,27 – 5,15 (m, 1H), 4,89 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,65 – 4,54 (m, 2H), 4,14 – 4,01 (m, 1H), 3,99 – 3,76 (m, 3H), 2,49 – 2,37 (m, 1H), 2,15 – 1,97 (m, 1H).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**458d**)

El Compuesto **458d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del esquema 2, de (5-bromo-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metanol (**458c**) (1,9 g, 6,42 mmol) en DCM (80 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,03 g, 7,70 mmol), etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (1,213 g, 6,74 mmol) y una solución de DCAD (2,83 g, 7,70 mmol) en DCM (40 mL) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el uso de cromatografía en columna [gel de sílice, con elución con EtOAc en *n*-heptano a partir de 0-15 %] etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**458d**) (1,5 g, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 – 7,54 (m, 1H), 7,50 – 7,17 (m, 6H), 7,00 – 6,85 (m, 1H), 5,27 – 5,17 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,19 – 3,66 (m, 6H), 3,34 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 2,17 – 2,00 (m, 1H), 1,03 – 0,80 (m, 3H).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**458e**)

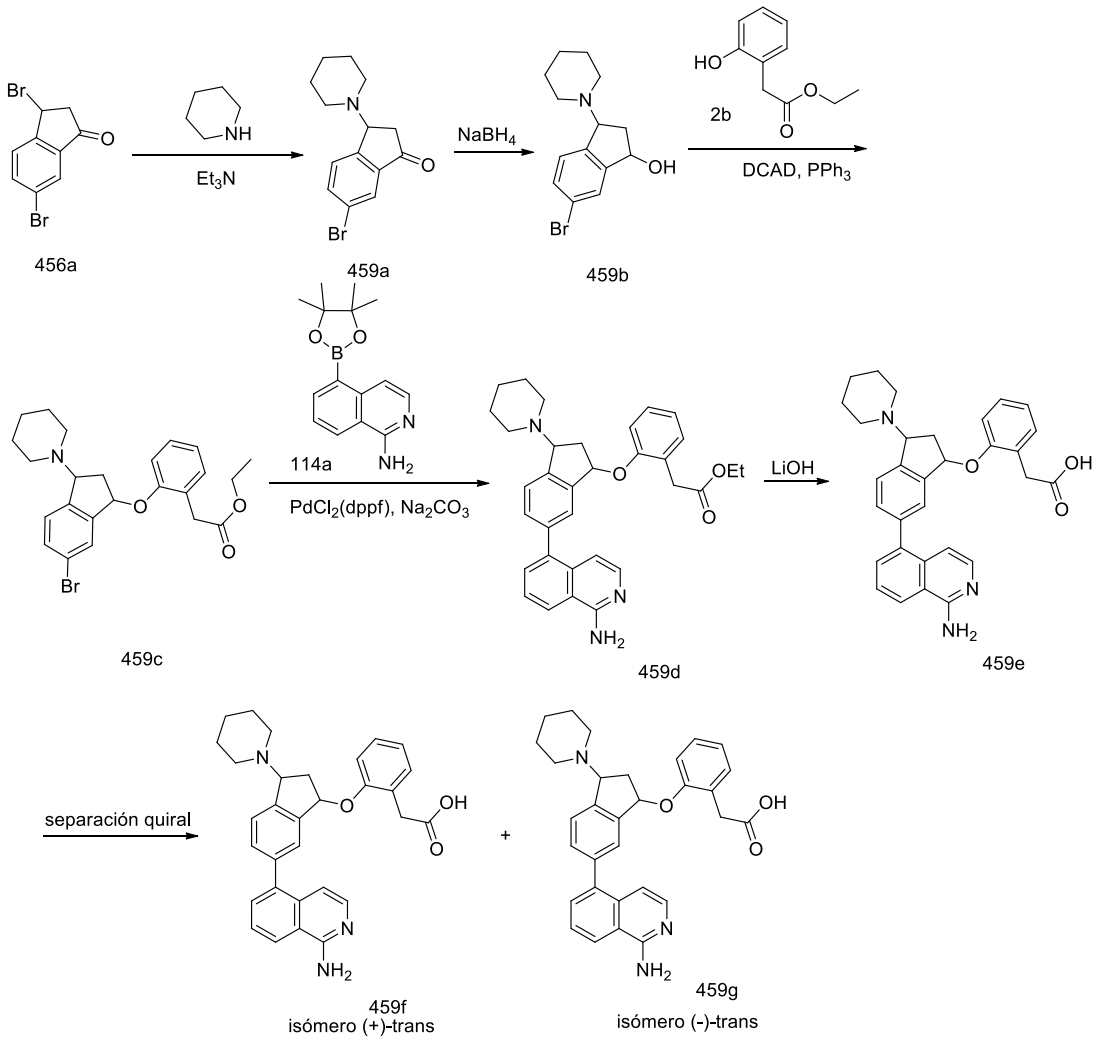
El compuesto **458e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 5 del esquema 1, de etil 2-(2-((5-bromo-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**458d**) (1,0 g, 2,18 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y THF (10 mL) mediante el uso de ácido 1-aminoisoquinolin-5-ilborónico (**18a**) (0,615 g, 3,273 mmol),

K_3PO_4 (1,852 g, 8,724 mmol), PCy_3 (0,122 g, 0,436 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,199 g, 0,218 mmol) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el uso de cromatografía en columna [gel de sílice, con elución con MeOH in DCM a partir de 0-5 %] etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**458e**) (0,2 g, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 522,5 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metoxi)fenil)acético (**458f**)

El Compuesto **458f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del esquema 1, de etil 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metoxi)fenil)acetato (**458e**) (0,020 g, 38 µmol) en THF (4 mL) y MeOH (2 mL) mediante el uso de hidróxido de litio (4,6 mg, 0,19 mmol) en agua (1 mL) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el método CC, ácido 2-(2-((5-(1-aminoisoquinolin-5-il)-1-(tetahidrofuran-3-il)-1H-indol-3-il)metoxi)fenil)acético (**458f**) (0,0087 g, 46 %de rendimiento) con base libre como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,29– 7,22 (m, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 3H), 5,34 – 5,26 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 2H), 3,91 – 3,80 (m, 1H), 3,33 – 3,10 (m, 2H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,33 – 2,03 (m, 1H); MS (ES+): 494,20 (M+1); (ES-): 492,10 (M-1).

Esquema 459



Preparación de ácido (+)-*trans* 2-(2-(((1R,3R)-6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**459f**) y ácido (-)-*trans* 2-(2-(((1S,3S)-6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**459g**)

Etapa 1: Preparación de 6-bromo-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**459a**)

El Compuesto **459a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del esquema 456, de 3,6-dibromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**456a**) (1,0 g, 3,46 mmol) en DCM (10 mL) mediante el uso de Et_3N (0,34 mL, 6,92 mmol), piperidina (0,294 g, 3,46 mmol) y agitación a RT durante 2 h para obtener, después de la preparación y purificación mediante el método CD, para obtener 6-bromo-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**459a**) (800 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,62 (br s, 1H), 2,81-2,35 (m, 6H), 1,62-1,46 (m, 6H); MS (ES+): 295,90 (M+3).

Etapa 2: Preparación de 6-bromo-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**459b**)

El Compuesto **459b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del esquema 205, de 6-bromo-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**459a**) (800 mg, 2,71 mmol) en MeOH anhidro (20 mL) mediante el uso de borohidruro de sodio (0,123 g, 3,25 mmol) para obtener, después de la preparación, 6-bromo-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**459b**) (800 mg, 87 % de rendimiento) como un jarabe incoloro y se usó como tal para la siguiente etapa; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (s, 1H), 7,43 (q, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 4,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,90 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,53-2,36 (m, 5H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,59-1,55 (m, 5H), 1,46 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H); MS (ES+): 296,0 (M+1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(2-((6-bromo-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**459c**)

El Compuesto **459c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del esquema 2, de 6-bromo-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (**459b**) (1,6 g, 5,42 mmol) en DCM (50 mL) mediante el uso de PPh_3 (2,82 g, 10,88 mmol), etil 2-(2-hidroxifenil)acetato (**2b**) (0,975 g, 5,42 mmol) y DCAD (3,96 g, 10,88 mmol) para obtener, después de la preparación y purificación mediante el método CD, etil 2-(2-((6-bromo-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**459c**) (1,0 g, 41 % de rendimiento) como un líquido incoloro; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,49-7,45 (m, 2H), 7,32- 7,25 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,99- 6,92 (m, 2H), 5,73 (br s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,07- 3,99 (m, 2H), 3,55 (q, *J* = 16,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,43- 2,34 (m, 4H), 2,14 (s, 1H), 1,57- 1,47 (m, 6H), 1,15 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H); MS (ES+): 459,60 (M+2).

Etapa 4: Preparación de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**459d**)

A una solución desgasificada de etil 2-(2-((6-bromo-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**459c**) (800 mg, 1,75 mmol) en agua/1,4-dioxano (10 mL; relación 1:9), se le agregaron Na_2CO_3 (555 mg, 5,25 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-amina (**114a**) (708 mg, 2,62 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (73 mg, 0,0875 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min, y luego se agitó a 80 °C durante 4 h. La suspensión se filtró mediante el uso de Celite, se lavó con DCM y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de mediante el método CE para obtener etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**459d**) (405 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 522,07 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**459e**)

El Compuesto **459e** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 5 del esquema 2, de etil 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acetato (**459d**) (400 mg, 0,76 mmol) en THF/agua (10 mL; relación 9:1) mediante el uso de hidróxido de litio monohidrato (124 mg, 3,04 mmol) y agitación a 45 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se acidificó (~pH 5) con HCl (1 N). El material sólido obtenido se filtró, se lavó con 80 % de DCM/heptano y se secó para obtener ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético racémico (**459e**), y se usó como tal para la separación quiral.

Etapa 6: Preparación de ácido (+)-*trans* 2-(2-(((1R,3R)-6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**459f**) y ácido (-)-*trans* 2-(2-(((1S,3S)-6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**459g**)

Los Compuestos **459f** y **459g** se obtuvieron mediante purificación de ácido 2-(2-((6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**459e**) mediante el uso de HPLC quiral. [Diacel CHIRAL PAK- IG (250*30 mm, 5µ), fase móvil A: 0,1 % de DEA en hexano, fase móvil B: DCM:MeOH (50:50), isocrático (A:B): 75:25, velocidad de flujo: 35 mL/min] para obtener ácido (+)-*trans* 2-(2-(((1R,3R)-6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**459f**) (53 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,46 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11,28 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,18 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 2H), 7,41 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,03 – 6,87 (m, 2H), 6,21 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 2H), 3,22 – 3,10 (m, 3H), 3,10 – 2,92 (m, 2H), 2,41 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,66 (m, 4H), 1,61 – 1,36 (m, 1H); MS (ES+): 494,06 (M+1); análisis calculado para $C_{31}H_{31}N_3O_3$. $2H_2O$. 2,5HCl: C, 59,98; H, 6,09; N, 6,77; encontrado: C, 59,93; H, 5,88; N, 6,64; $[\alpha]_D$ = +2,74 (C = 0,25, MeOH); y ácido (-)-*trans* 2-(2-(((1S,3S)-6-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)acético (**459g**) (34 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,24 – 8,15 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,35 (m, 5H), 7,29 – 7,13 (m, 3H), 6,96 – 6,71 (m, 4H, 2H D_2O intercambiable), 5,93 –

5,85 (m, 1H), 4,63 – 4,52 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,77 – 2,57 (m, 1H), 2,57 – 2,49 (m, 2H), 2,43 – 2,29 (m, 2H), 2,14 – 2,00 (m, 1H), 1,62 – 1,37 (m, 6H); MS (ES+): 494,06 (M+1); $[\alpha]_D$ = -1,46 (C = 0,25, MeOH); la estereoquímica *trans* se confirmó mediante un análisis NOESY.

Ejemplo 460

Ensayo enzimático de calicreína (KLK) 5:

La calicreína 5 (KLK5) es un miembro de la familia serina proteasa de enzimas protelíticas, y se confirmó que tiene actividad similar a la tripsina (Michael I. P., *et al.* Biochemical and enzymatic characterization of human kallikrein 5 (hK5), a novel serine protease potentially involved in cancer progression (J. Biol. Chem. 15 de abril de 2005; 280 (15):14628-35). Boc-VPR-AMC es un sustrato de péptidos fluorogénicos compuestos por la cadena peptídica corta, valina-prolina-arginina (VPR) y el fluoróforo, 7-amino-4-metilcumarina (AMC). KLK5 es capaz de escindir el sustrato de péptidos fluorogénicos Boc-VPR-AMC, y así liberar el fluoróforo AMC, lo que causa una emisión fluorescente en proporción con la actividad enzimática de KLK5. La actividad enzimática de KLK5 se monitorea mediante la medición de la emisión fluorescente en longitudes de onda de 380 nm (excitación) y 460 nm (emisión).

El valor IC_{50} de los compuestos en comparación con KLK5 (es decir, la concentración del compuesto que inhibe el 50 % de la actividad enzimática) se calculó de acuerdo con el procedimiento informado por R&D Systems (KLK5 recombinante humana, Catálogo N.°: 1108-SE), con la excepción de que el pH del ensayo se modificó de 8,0 a 7,5. Específicamente, cada uno de KLK5 recombinante humana (Catálogo Novoprotein N.° C415 o Catálogo R&D systems N.° 1108-SE) y sustrato de péptidos fluorogénicos Boc-VPR-AMC (Catálogo de R&D N.° ES011) se diluyeron por separado en amortiguador de ensayo (0,1 M de amortiguador NaH_2PO_4, pH 7,5). Los compuestos de la divulgación se disolvieron en DMSO a una concentración de 10 mM. Una porción de esta solución de reserva se agregó a la solución de KLK5 recombinante humana para proporcionar una concentración deseada de los compuestos, y la mezcla se incubó a temperatura ambiente. La reacción se inició mediante el agregado del sustrato de péptidos fluorogénicos a temperatura ambiente. La concentración final de KLK5 recombinante humana fue 0,1 µg/cavidad, y la concentración final de sustrato fluorogénico fue 100 µM (volumen final 100 µL, 1 % de DMSO). Los ensayos se realizaron en una placa Maxisorp negra F16 de 96 cavidades (Catálogo Nunc N.º 475515). Los controles incluyeron un amortiguador de ensayo solo y las soluciones enzimáticas a las que se les agregó DMSO. Las velocidades de reacción se midieron

mediante espectrofotometría por excitación a 380 nm y emisión a 460 nm en una lector de placa Biotek Synergy H1.

La velocidad de reacción solo para la enzimas se comparó con la tasa de reacción de enzimas en presencia del compuesto, y el porcentaje de inhibición se calculó como se muestra a continuación:

Porcentaje de inhibición = [Velocidad con inhibidor/Velocidad sin inhibidor)] ×100

Se determinaron los valores de IC_{50} para los compuestos de la divulgación, los cuales se proporcionan en la siguiente tabla. Un IC_{50} indica una concentración del compuesto que inhibe el 50 % de la actividad enzimática. Los compuestos se sometieron a prueba un mínimo de tres veces. En la siguiente tabla, se usan tres símbolos de suma (**+++**) para indicar compuestos con un valor de IC_{50} menor de 1 micromolar; dos símbolos de suma (**++**) para indicar compuestos con un valor de IC_{50} de entre 1 y 10 micromolares; y un símbolo de suma (**+**) para indicar compuestos con un valor de IC_{50} mayor de 10 micromolares.

Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}
227i	+++	**29c**	+	**43d**	+
228f	+++	**59d**	+++	**44d**	+
7 g	+++	**28d**	+++	**45c**	+
3b	+	**30c**	+	**47c**	+
1i	++	**31c**	++	**46d**	+
2g	+	**32c**	+	**48d**	+++
6b	+++	**33c**	+	**8g**	+++
100b	+++	**34c**	+	**9j**	+++
99c	++	**35c**	+	**10e**	+++
101b	+++	**36c**	+	**109b**	++
4e	+++	**85c**	+	**49a**	+
5e	+++	**229f**	++	**50c**	+
102c	++	**37c**	+++	**51c**	+
104d	+++	**38c**	+	**52c**	+
103c	+++	**40b**	+++	**53c**	+
105c	+	**39c**	+	**54c**	+
26c	++	**41c**	+	**56c**	+
27c	+	**42d**	+++	**57b**	+++

Compuesto	IC_{50}
58b	+++
111e	+++
11e	+++
110e	+++
12e	+
13c	++
13d	+
65b	+++
60b	+++
63d	++
231f	++
62c	+++
61b	+++
66e	+++
233f	++
230d	++
55c	+
67c	+

Compuesto	IC_{50}
68c	+
234c	+
267g	+
14f	++
15d	+
16c	++
196e	+++
69b	+++
70c	+
25c	++
112e	+++
71d	+++
72b	+++
73d	+
235b	++
236b	+++
74d	++
17e	+

Compuesto	IC_{50}
197j	+++
18c	++
198b	+++
75c	+
113h	++
114d	+++
115b	++
116b	++
117c	++
118b	++
268d	++
232b	+
119h	++
120c	+++
121c	+++
122b	++
123b	++
124b	++

Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}
19c	++	**131h**	+++	**153d**	+
20b	++	**134c**	+++	**154b**	++
76c	+	**201c**	+++	**149d**	++
77c	+	**202b**	+++	**150b**	+++
78d	++	**203c**	+++	**151d**	+
79c	+	**135f**	+++	**152b**	++
21e	+++	**136**	++	**205e**	++
22c	+++	**139f**	+++	**206b**	+++
199d	+++	**140b**	++	**23g**	++
200b	+++	**137b**	++	**24b**	+++
125b	+++	**138b**	++	**155d**	++
126c	++	**141b**	++	**156b**	++
128c	++	**269f**	+++	**157d**	++
127b	++	**270b**	+	**158b**	++
129b	++	**271c**	++	**207e**	+++
130c	+++	**80d**	++	**208b**	+++
132b	+++	**81d**	+++	**210b**	+++
133b	+	**204d**	++	**237c**	+

Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}
209e	+++	**214c**	+	**220d**	++
142b	+++	**163c**	+++	**172d**	++
211e	++	**164c**	++	**173b**	+++
82e	+	**165b**	+++	**223b**	+++
83e	++	**166d**	+++	**225b**	+++
159g	++	**167b**	+++	**224b**	+++
160b	++	**215d**	+++	**226b**	+++
161c	+++	**216b**	+++	**272f**	++
162b	+++	**217e**	+	**273e**	+++
143d	+++	**218b**	++	**174e**	++
144c	+++	**168c**	+++	**175b**	++
145b	+++	**169c**	+++	**256f**	++
146b	+++	**170c**	+++	**257b**	+++
147c	+++	**171b**	+++	**258a**	+++
148b	+++	**221d**	++	**252h**	+++
84f	+++	**222b**	++	**253b**	+++
212c	++	**219d**	++	**259c**	+++
213c	+	**219c**	++	**260b**	+++

Compuesto	IC_{50}
261b	+++
254c	+++
238d	+++
262e	+++
64d	+++
239f	+++
240b	+++
249b	+++
250b	+++
251c	+++
176a	+++
177a	++
180g	++
181b	+++
255d	+++
263d	+++
247c	+++
248b	+++

Compuesto	IC_{50}
178f	+++
182e	+++
183b	+++
245h	+++
246b	+++
243h	+++
244b	+++
241f	+++
242b	+++
179b	+++
184e	+++
185b	+++
187b	+++
188e	+++
189b	+++
186e	+++
86h	+++
87c	+++

Compuesto	IC_{50}
88h	+++
89b	+++
190e	+++
191b	+++
192e	+++
193b	+++
90a	+++
91a	+++
92b	+++
93b	+++
94e	+++
95b	+++
106g	+++
107d	+++
108c	+++
96g	+++
97a	+++
98a	+++

Compuesto	IC_{50}
194g	+++
195b	+++
264d	+++
265h	+++
266b	+++
274e	++
275b	+
276c	+++
277b	+++
278c	++
280a	++
279g	+++

Compuesto	IC_{50}
281g	+++
282b	+++
283g	+++
284b	+++
300d	+
324d	+
325b	+++
326d	+++
327d	+++
328d	++
329d	++

Compuesto	IC_{50}
285d	++
286a	++
287a	++
288d	+++
289b	+++
290d	+++
291b	+++
292d	++
293b	+++
294c	+++
295c	+++

Compuesto	IC_{50}
301f	+++
302b	+++
297d	+++
298c	+++
296b	+++
305b	+++
299b	+++
303c	+++
304b	+++
306c	+++
307c	+++

Compuesto	IC_{50}
308b	+++
309c	+++
312c	+++
313b	+++
310c	+++
311b	+++
345e	+++
343i	+++
344b	+++
342b	+++
340i	+++

Compuesto	IC_{50}		Compuesto	IC_{50}		Compuesto	IC_{50}
341e	+++		352c	+++		384b	+++
346b	+++		354f	+++		392f	+++
347d	+++		366c	+++		394e	+++
348b	+++		355b	+++		393b	+++
356e	+++		367b	+++		395b	+++
357b	+++		376f	+++		396d	+++
358c	+++		391b	+++		398d	+++
359b	+++		377c	+++		400f	+++
360c	+++		378b	+++		401b	+++
361b	+++		370c	+++		397b	+++
362c	+++		371b	+++		399b	+++
363b	+++		372b	+++		402a	++
364c	+++		374c	+++		403a	+++
365b	+++		375b	+++		386b	+++
349d	+++		381e	+++		389c	+++
351b	+++		382b	+++		385c	+++
353b	+++		383c	+++		390b	+++
350h	+++		441b	++		388b	+++
404c	+++		440c	+++		387c	+++
405b	+++		421c	+++		429d	++
414c	+++		422b	+++		430b	++

415b	**+++**		**423c**	**+++**		**431c**	**+++**
417b	**+++**		**424b**	**+++**		**432c**	**++**
418c	**+++**		**425c**	**+++**		**433b**	**+++**
416c	**+++**		**426b**	**+++**		**434c**	**++**
436b	**+++**		**427c**	**+++**		**435b**	**+++**
437f	**+++**		**428b**	**+++**		**446f**	**+++**
419c	**+++**		**445b**	**++**		**447b**	**+++**
420b	**+++**		**444d**	**++**		**410d**	**+++**
438c	**+++**		**385d**	**+++**		**411b**	**+++**
459f	**+++**		**385e**	**+++**		**412c**	**+++**
459g	**++**		**406c**	**+++**		**413b**	**+++**
458f	**+++**		**407b**	**+++**		**448c**	**+++**
442c	**+++**		**408f**	**+++**		**449b**	**+++**
443b	**+++**		**409b**	**+++**		**450c**	**+++**
439b	**++**		**456g**	**+++**		**451b**	**+++**
453b	**+++**		**457b**	**+++**		**452c**	**+++**
454c	**++**		**455b**	**++**			

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

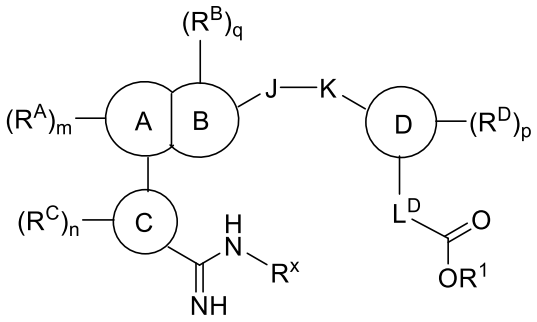
Todas las patentes estadounidenses y las solicitudes de patente publicadas estadounidenses y PCT citadas en la presente se incorporan en la presente por referencia, excepto cualquier definición, descargo de responsabilidad o rechazo del objeto, y excepto en la medida en que el material incorporado sea inconsistente con la divulgación expresa en la presente, en cuyo caso prevalece el lenguaje en la presente divulgación.

EQUIVALENTES

La memoria descriptiva escrita anterior se considera suficiente para permitir a una persona del oficio de nivel medio poner en práctica la invención. El alcance de la presente invención no está limitado por los ejemplos proporcionados, ya que los ejemplos pretenden ser una ilustración única de un aspecto de la invención y otras formas de realización funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la invención. Diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en la presente resultarán evidentes para las personas del oficio de nivel medio a partir de la descripción anterior y se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las ventajas y los objetos de la invención no están comprendidas necesariamente por cada forma de realización de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



(I);

en donde:

el anillo A es arileno o heteroarileno;

el anillo B es arileno o heteroarileno;

el anillo A está fusionado al anillo B en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo C es arilo o heteroarilo;

el anillo D es arilo o heteroarilo;

J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)– o  ;

K representa un enlace, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)– o –CH(cicloalquilo)–;

en donde al menos uno de J y K es un enlace, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquilo)– o –CH(arilo)–;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–, –CH(alquilo)–, –CH(cicloalquilo)–, $–CHNH_2–$, –CH(NH(alquilo))–, –CH(NH(cicloalquilo))– o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi,

(heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)OH, –$C(O)NH_2$–, –$C(O)N(alquilo)_2$–, –$CH_2C(O)OH$, –NO_2, –CH_2NH(alquilo opcionalmente sustituido), –$CH_2NH(Boc)$, –$CH_2N(Boc)$(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH((cicloalquil)alquilo), –$CH_2N(alquil)$(cicloalquilo), –$CH_2N(alquil)$((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo), –NH((heterocicloalquil)alquilo), –$N(alquilo)_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo, –N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), –CH_2O(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido),

–C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo) o –$CH_2N(alquilo)_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, –$CH_2C(O)OH$, –$C(O)NH_2$, –C(O)NH(cicloalquilo),

–C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo), -$S(O)_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo o tosilo, o es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido; o dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espirocicloalquilo o un espiroheterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^C, independientemente para cada aparición, representa H, halo, -OH, ciano o amino, o es alcoxi, haloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido;

R^x es H u OH;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, –NH_2, -NH(Ac), -NH(alquilo), -$N(alquilo)_2$, -NH(CO)(alquilo), –CH_2NH_2, -$CH_2NHC(O)$(alquilo), –$C(O)NH_2$, –C(O)OH o –NHC(O)O(alquilo), o es alquilo,

alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

cada uno de m, n, p y q es independientemente 0, 1 o 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

el anillo  es arileno o heteroarileno;

el anillo  es arileno o heteroarileno;

el anillo  está fusionado al anillo  en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo  es arilo o heteroarilo;

el anillo  es arilo;

J representa $–CH_2–$ o –C(O)–;

K representa –O–, –NH–, o un enlace;

L^D representa $–CH_2–$, –CH(OH)–, o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, alcoxi opcionalmente sustituido o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido.

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, o es alquilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^C, independientemente para cada aparición, representa H, halo, -OH, o alcoxi;

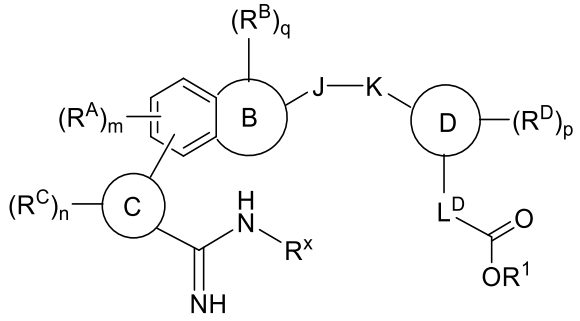
R^x es H u OH;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H o es alquilo o alcoxi opcionalmente sustituido;

R^1 representa H; y

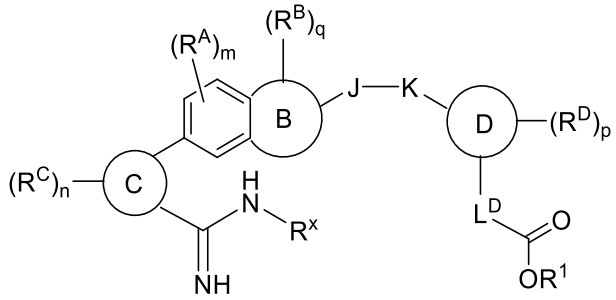
cada uno de m, n, p y q es independientemente 0, 1 o 2.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Ia):



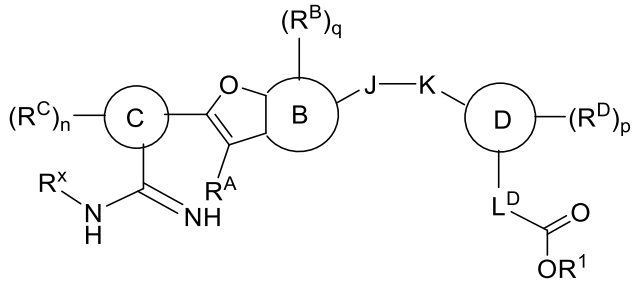
(Ia).

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que tiene la estructura de la Fórmula (Ia-1):



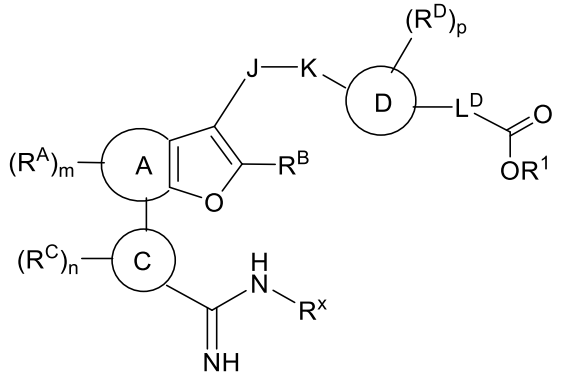
(Ia-1).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Ib):



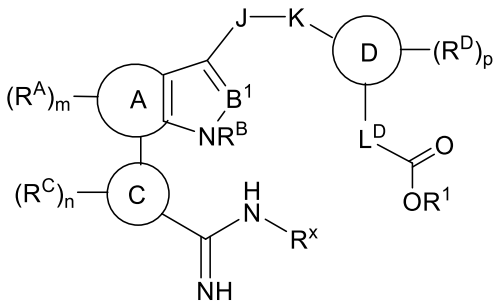
(Ib).

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Ic):



(Ic).

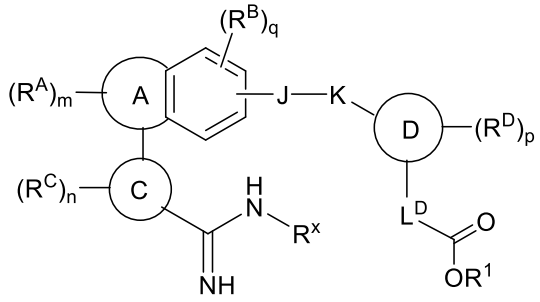
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Id):



(Id);

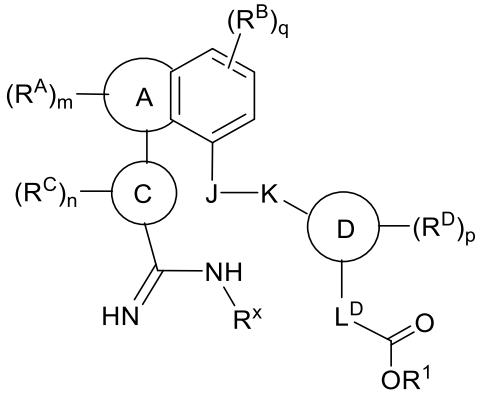
en donde B^1 representa N o CH.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Ie):



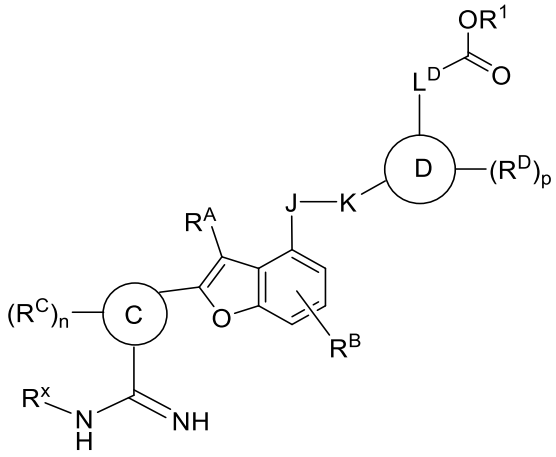
(Ie).

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura de la Fórmula (If):



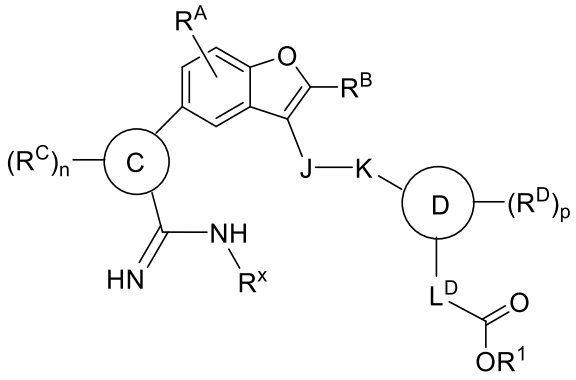
(If).

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Ig):



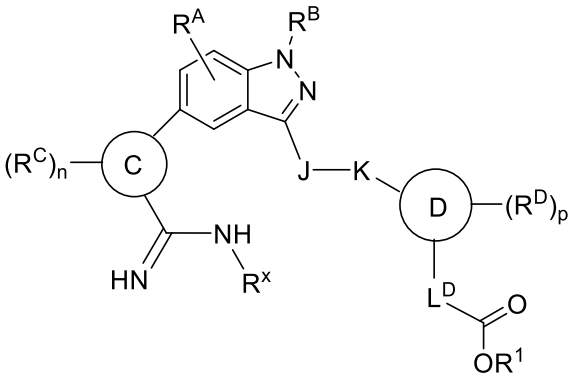
(Ig).

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Ih):



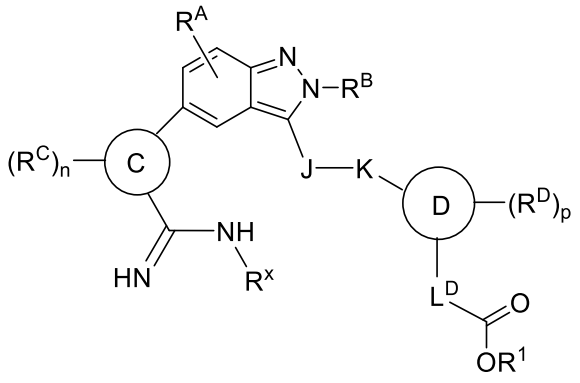
(Ih).

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Ij):



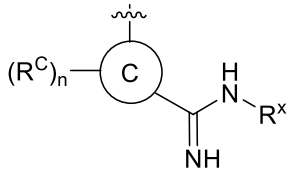
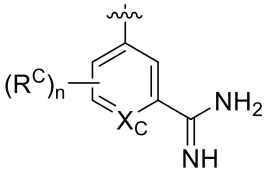
(Ij).

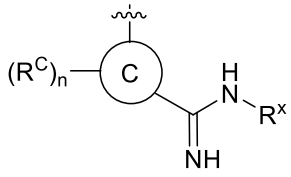
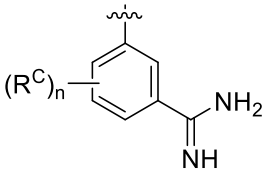
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Ik):



(Ik).

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el anillo  representa un arilo o heteroarilo de 6 miembros.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde:  representa  ; y X_C representa CH o N.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde:  representa  .

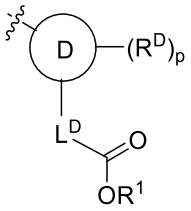
17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R^C representa H.

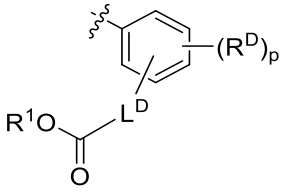
18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R^C representa alcoxi (por ejemplo, metoxi).

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-18, en donde J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)–, o  .

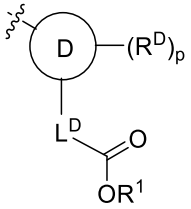
20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde –J–K– representa $–CH_2$-O– o –C(O)-NH–.

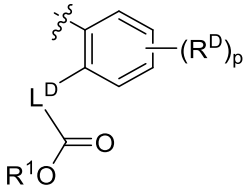
21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde



representa 

.

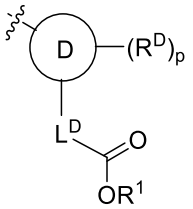
22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde 

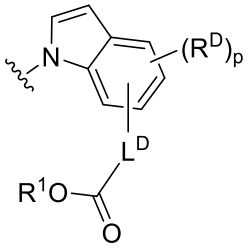
representa 

.

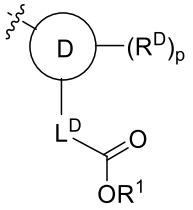
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo 

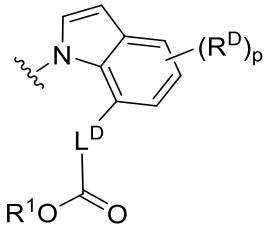
es heteroarilo bicíclico.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde 

representa 

.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde 

representa 

.

26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde R^1 es H.

27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde L^D representa $–CH_2–$ o

28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde L^D representa $–CH_2–$.

29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde R^D, independientemente para cada aparición, representa H, alquilo o alcoxi.

30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde R^D representa H.

31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde R^B, independientemente para cada aparición, representa H, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo o heterocicloalquilo.

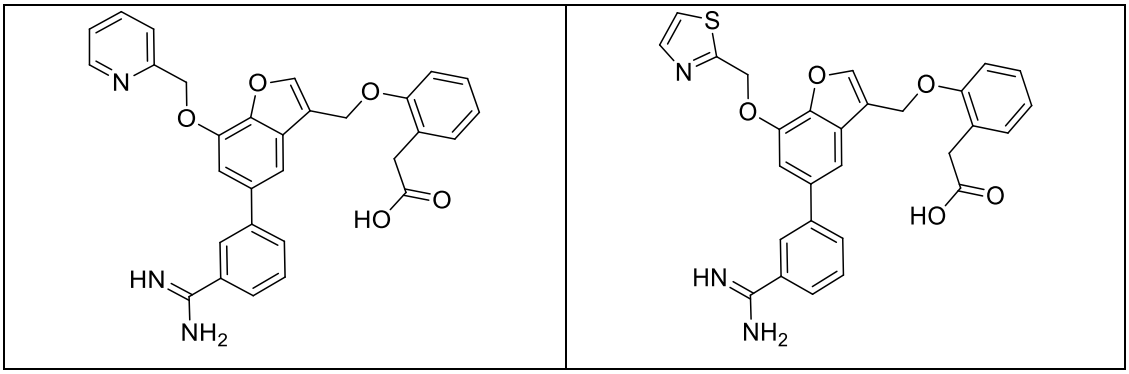
32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde R^B representa H.

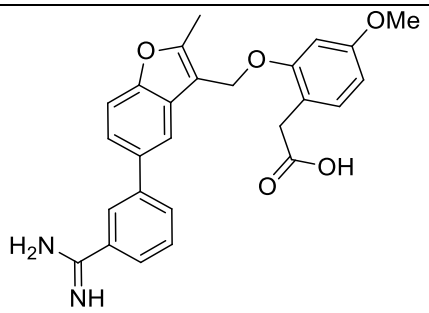
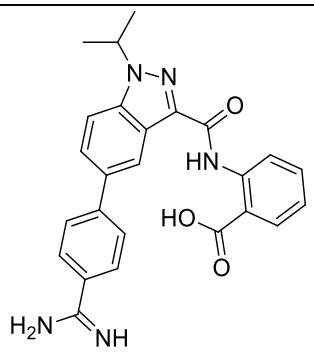
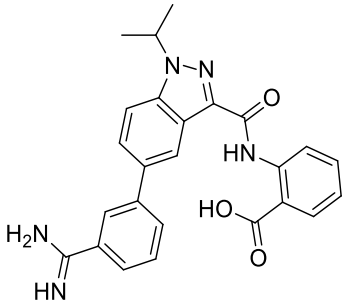
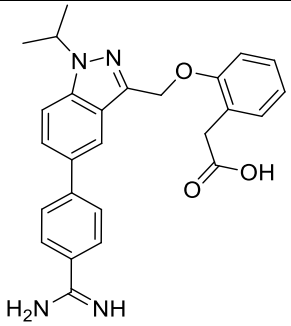
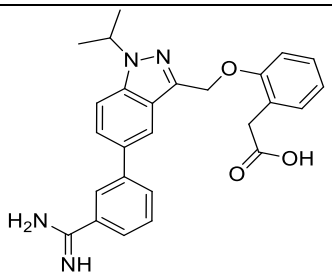
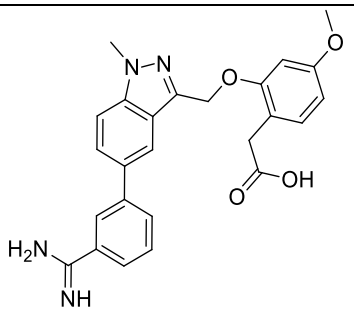
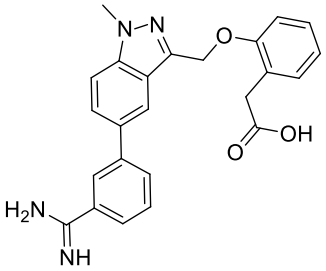
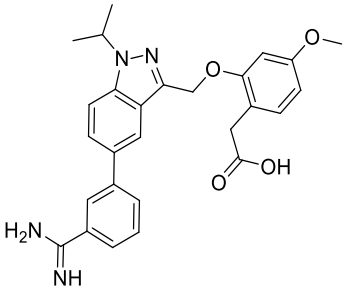
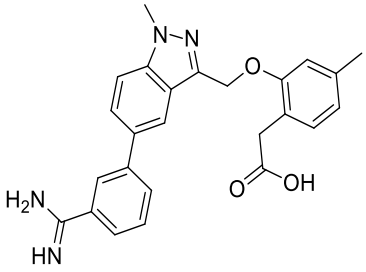
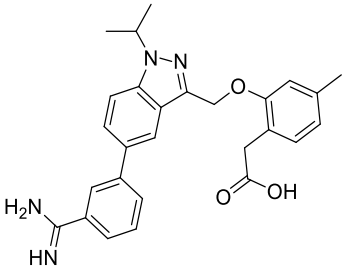
33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde R^B, independientemente para cada aparición, representa alquilo o cicloalquilo.

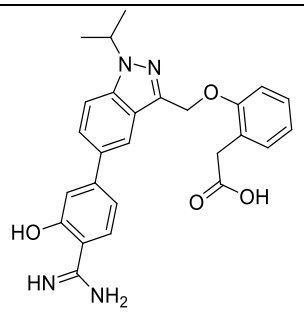
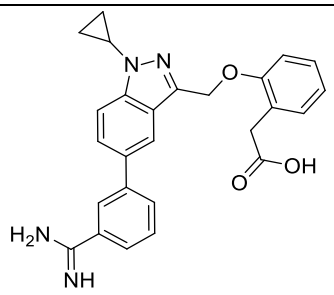
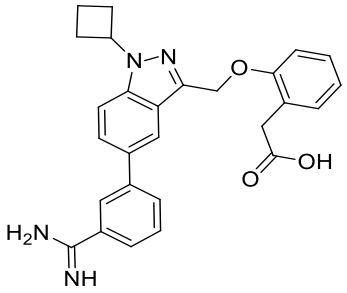
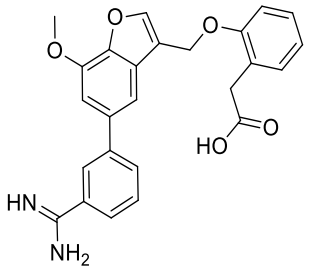
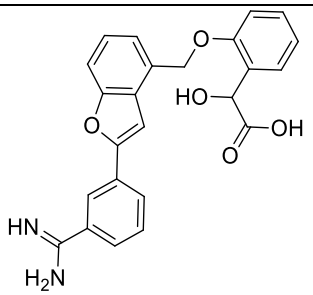
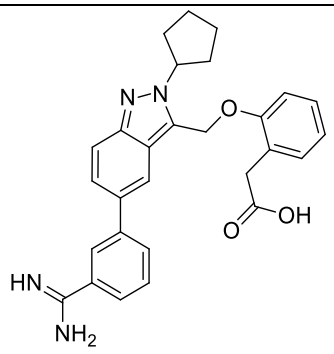
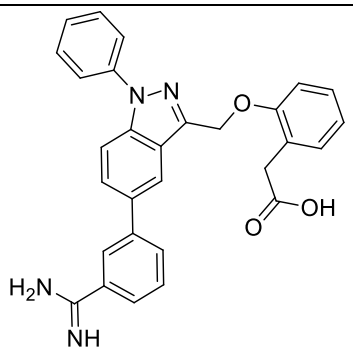
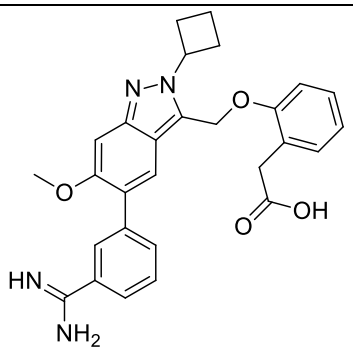
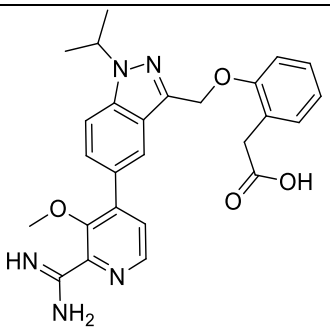
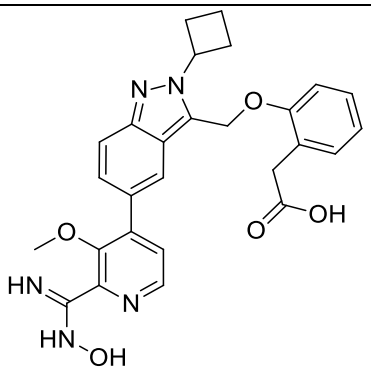
34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde R^A, independientemente para cada aparición, representa H, alcoxi opcionalmente sustituido o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido.

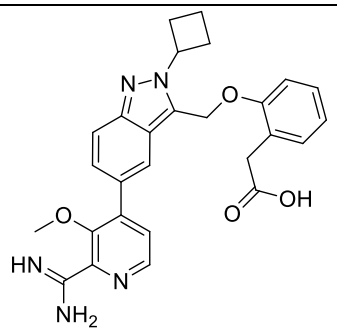
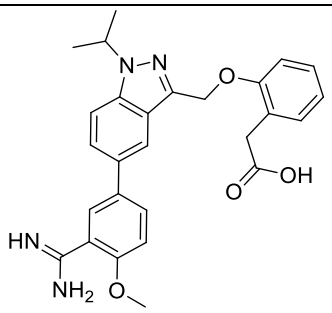
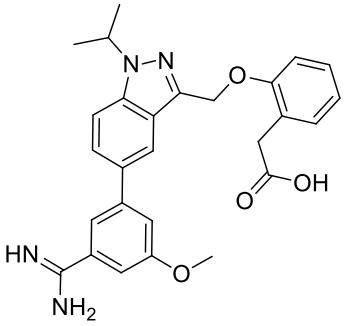
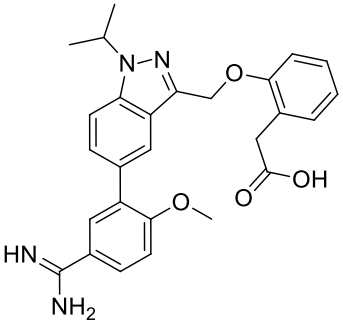
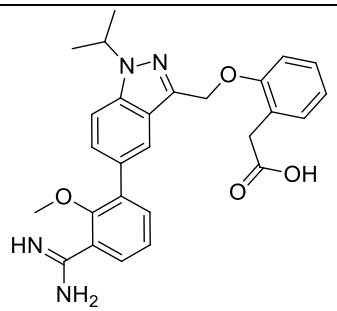
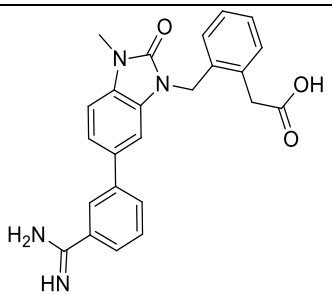
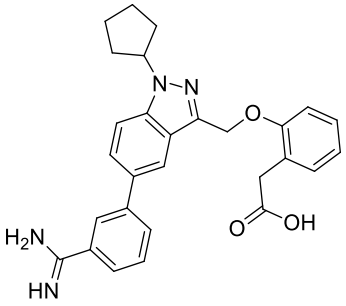
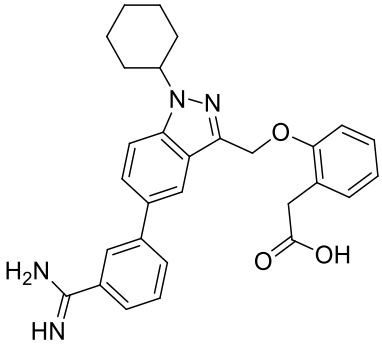
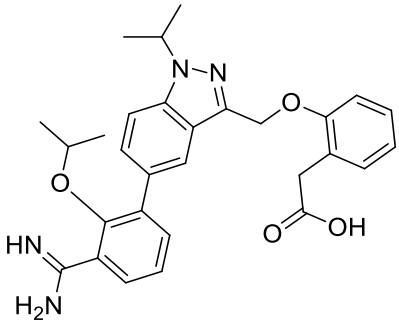
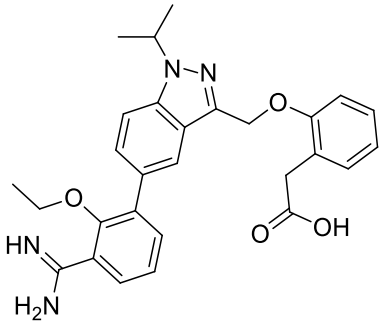
35, El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde R^A representa H.

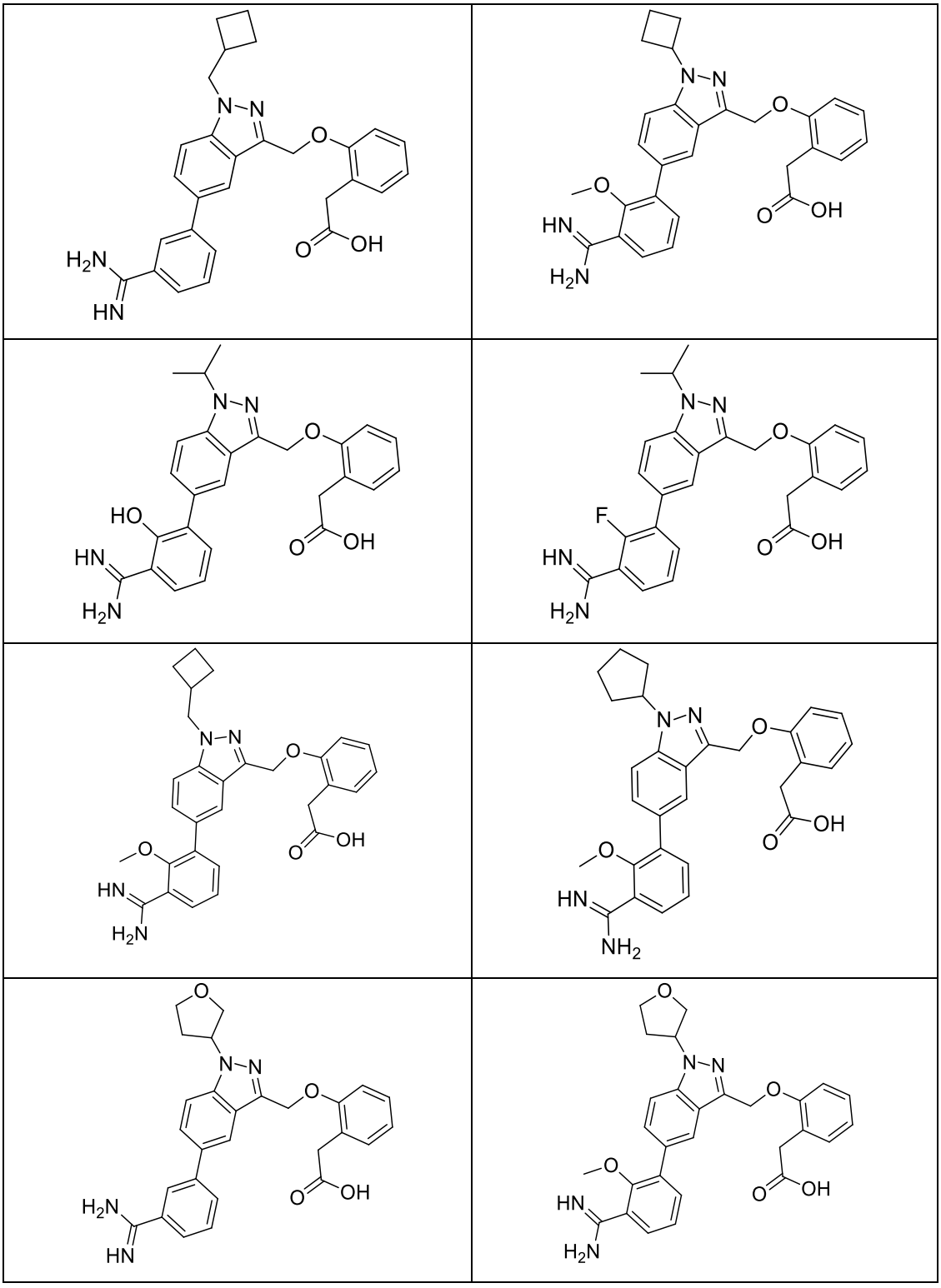
36, El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente tabla:



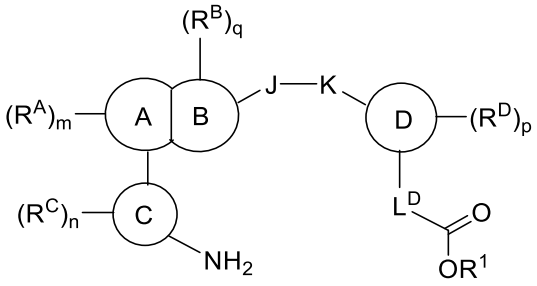
	
	
	
	
	



.

37. Un compuesto de la Fórmula (II), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



(II);

en donde:

el anillo A es arileno o heteroarileno;

el anillo B es arileno o heteroarileno;

el anillo A está fusionado al anillo B en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo C es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo A es arilo o heteroarilo;

el anillo D es arilo o heteroarilo;

J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)– o  ;

K representa un enlace, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)– o –CH(cicloalquilo)–;

en donde al menos uno de J y K es un enlace, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquilo)– o –CH(arilo)–;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–, –CH(alquilo)–, –CH(cicloalquilo)–, $–CHNH_2–$, –CH(NH(alquilo))–, –CH(NH(cicloalquilo))– o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi, (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo

opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)OH, –$C(O)NH_2$–, –$C(O)N(alquilo)_2$–,

–$CH_2C(O)OH$, –NO_2, –CH_2NH(alquilo opcionalmente sustituido), –$CH_2NH(Boc)$,

–$CH_2N(Boc)$(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH((cicloalquil)alquilo), –CH_2N(alquil)(cicloalquilo), –CH_2N(alquil)((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo), –NH((heterocicloalquil)alquilo), –$N(alquilo)_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo, –N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), –CH_2O(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido),

–C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo) o –$CH_2N(alquilo)_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, –$CH_2C(O)OH$, –$C(O)NH_2$, –C(O)NH(cicloalquilo),

–C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo), -$S(O)_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo o tosilo, o es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido; o dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espiroheterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^C, independientemente para cada aparición, representa H, halo, -OH, ciano o amino, o es alcoxi, haloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, –NH_2,

-NH(Ac), -NH(alquilo), -$N(alquilo)_2$, -NH(CO)(alquilo), –CH_2NH_2, -$CH_2NHC(O)$(alquilo), –$C(O)NH_2$, –C(O)OH o –NHC(O)O(alquilo), o es alquilo,

alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

cada uno de m, n, p y q es independientemente 0, 1 o 2.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en donde:

el anillo  es arileno o heteroarileno;

el anillo  es arileno o heteroarileno;

el anillo  está fusionado al anillo  en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo  es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo  es arilo o heteroarilo;

el anillo  es arilo;

J representa $–CH_2–$ o –C(O)–;

K representa –O– o –NH–;

L^D representa $–CH_2–$ o –CH(alquilo)–;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, ciano, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aminoalquilo opcionalmente sustituido, $-C(O)NH_2$, o –NH((cicloalquil)alquilo);

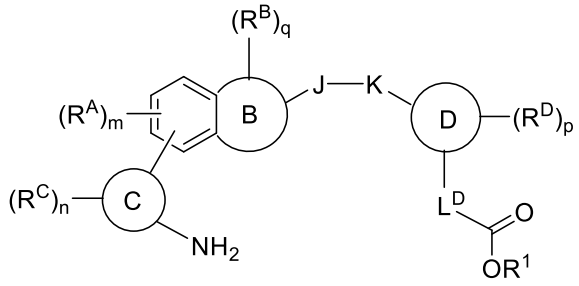
R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, alcoxialquilo o haloalquilo, o es alquilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, espirocicloalquilo, heterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido;

R^C, independientemente para cada aparición, representa H o halo, o es alcoxi o alquilo opcionalmente sustituido;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, ciano o –C(O)OH, o es alquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi o haloalquilo opcionalmente sustituido;

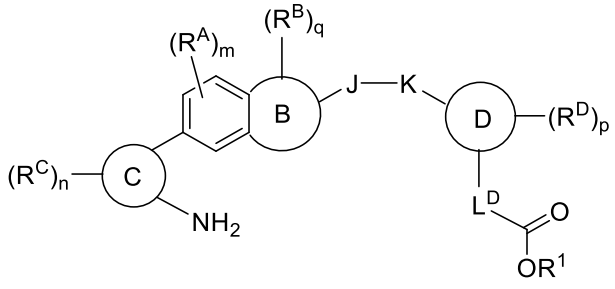
R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIa):



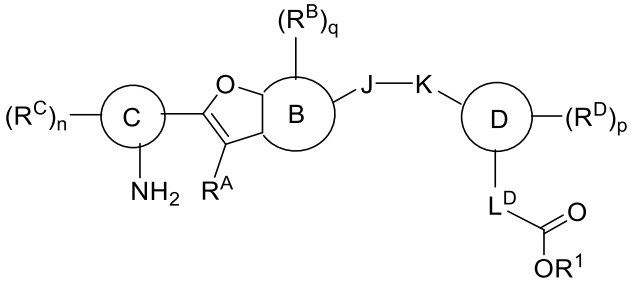
(IIa).

40. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-39, que tiene la estructura de la Fórmula (IIa-1):



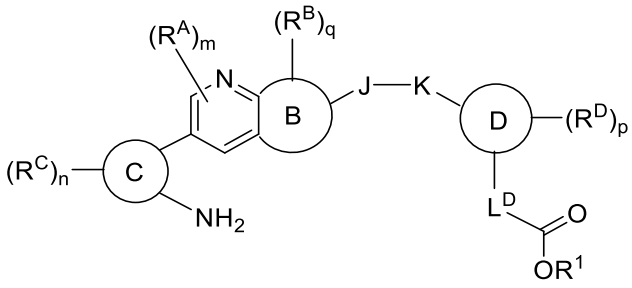
(IIa-1).

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIb):



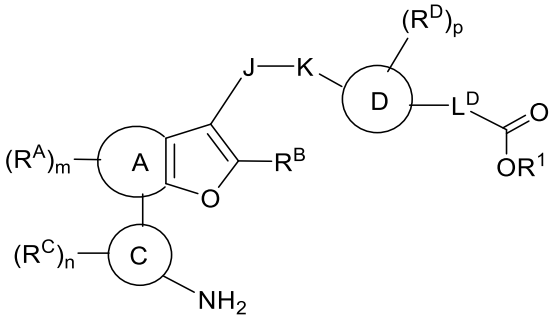
(IIb).

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIc):



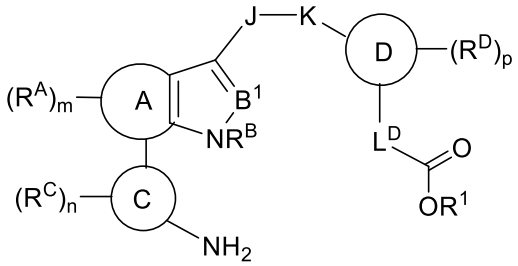
(IIc).

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IId):



(IId).

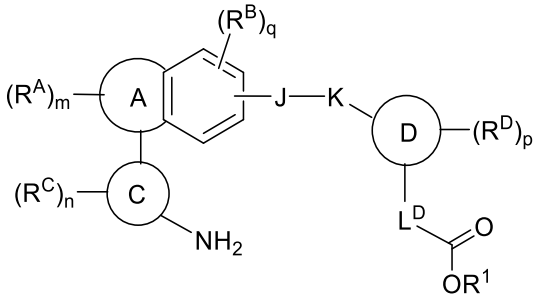
44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIe):



(IIe);

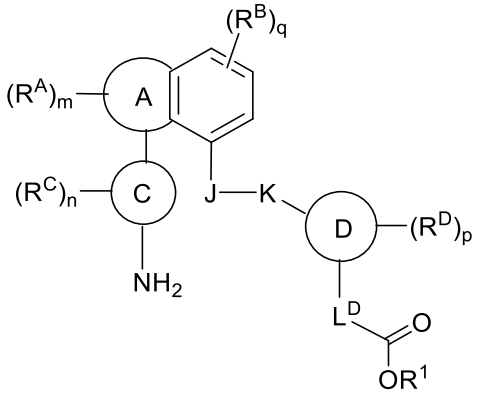
en donde B^1 representa N o CH.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIf):



(IIf).

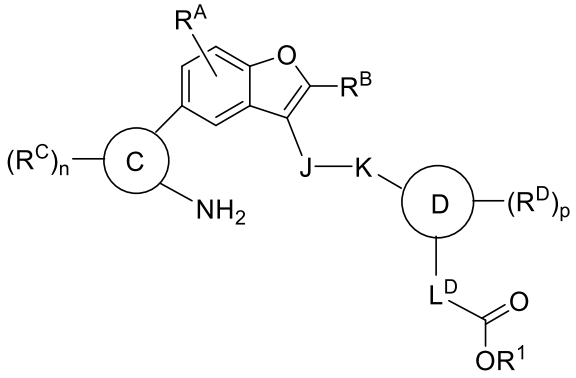
46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIf-1):



(IIf-1).

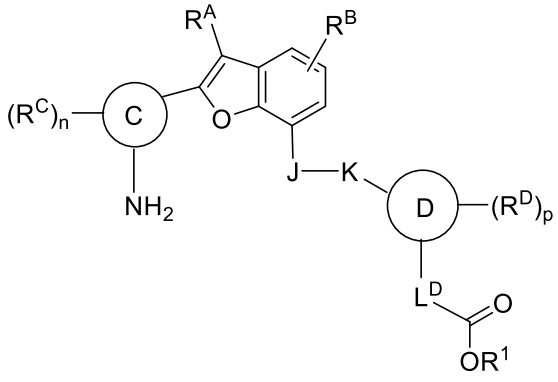
47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura

de la Fórmula (IIg):



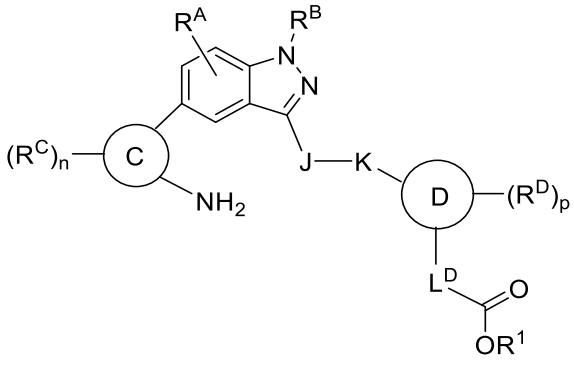
(IIg).

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIh):



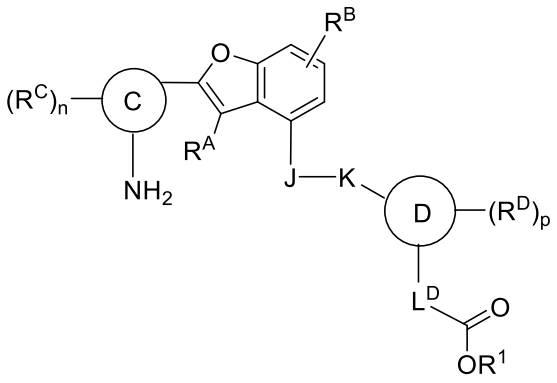
(IIh).

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIj):



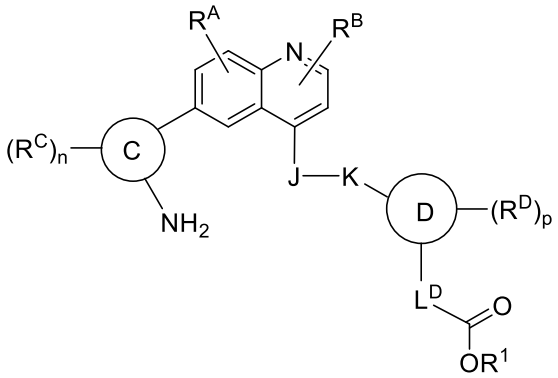
(IIj).

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIk):



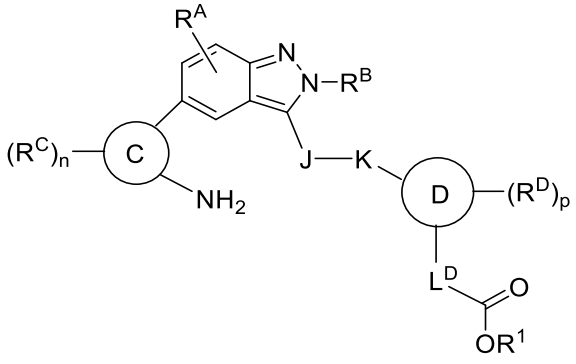
(IIk).

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIm):



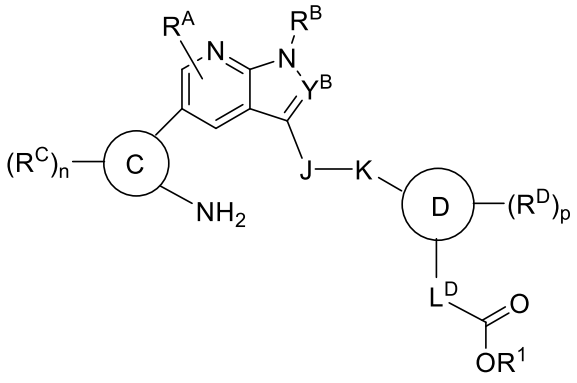
(IIm).

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIn):



(IIn).

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, que tiene la estructura de la Fórmula (IIo):

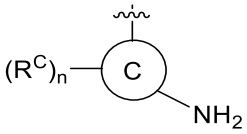
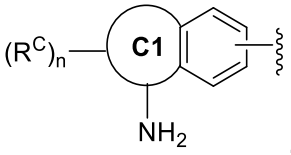


(IIo);

en donde Y^B es H o CH.

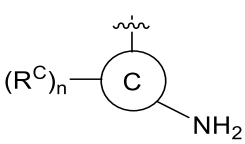
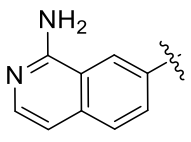
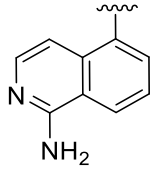
54. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-53, en donde el anillo  es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo  es arilo.

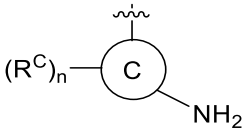
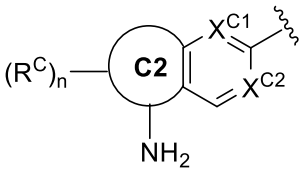
55. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-53, en donde el anillo  es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo  es heteroarilo.

56. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-54, en donde  representa  , en donde el anillo  representa arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo.

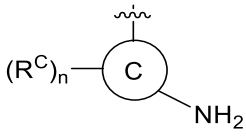
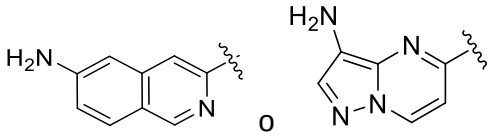
57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el anillo  representa heteroarilo.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56 o 57, en donde el anillo  representa un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno.

59. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-53 y 56-58, en donde  representa  o  .

60. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-53 y 55, en donde  representa  en donde el anillo  representa arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; y
X^{C1} y X^{C2} cada uno representa independientemente CH o N.

61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 60, en donde el anillo  representa arilo o heteroarilo.

62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 60 o 61, en donde  representa  o .

63. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-58 y 60-61, en donde R^C representa H.

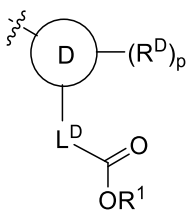
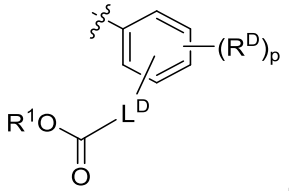
64. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-58 y 60-61, en donde R^C, independientemente para cada aparición, representa alcoxi o alquilo.

65. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 y 39-64, en donde J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–,

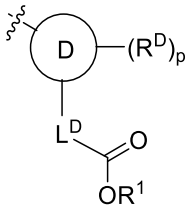
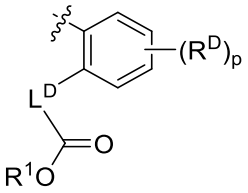
$–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)–, o  .

66. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-65, en donde –J–K– representa $–CH_2$-O– o –C(O)-NH–.

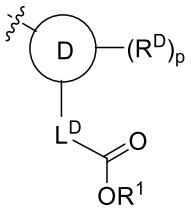
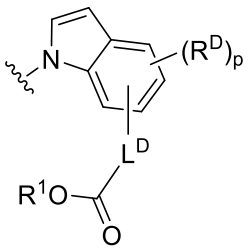
67. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-66, en donde el anillo  es arilo.

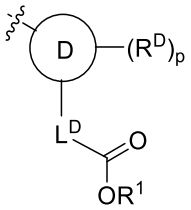
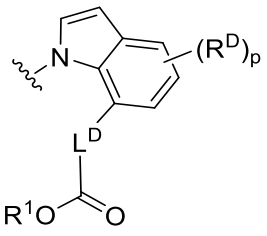
68. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-67, en donde  representa  .

69. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-68, en

donde  representa  .

70. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el anillo  es heteroarilo bicíclico.

71. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 70, en donde  representa  .

72. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 70, en donde  representa  .

73. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-72, en donde R^1 es H.

74. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-73, en donde L^D representa $–CH_2–$ o –CH(alquilo)–.

75. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-74, en donde L^D representa $–CH_2–$.

76. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-75, en donde

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, alquilo o alcoxi.

77. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-76, en donde R^D representa H.

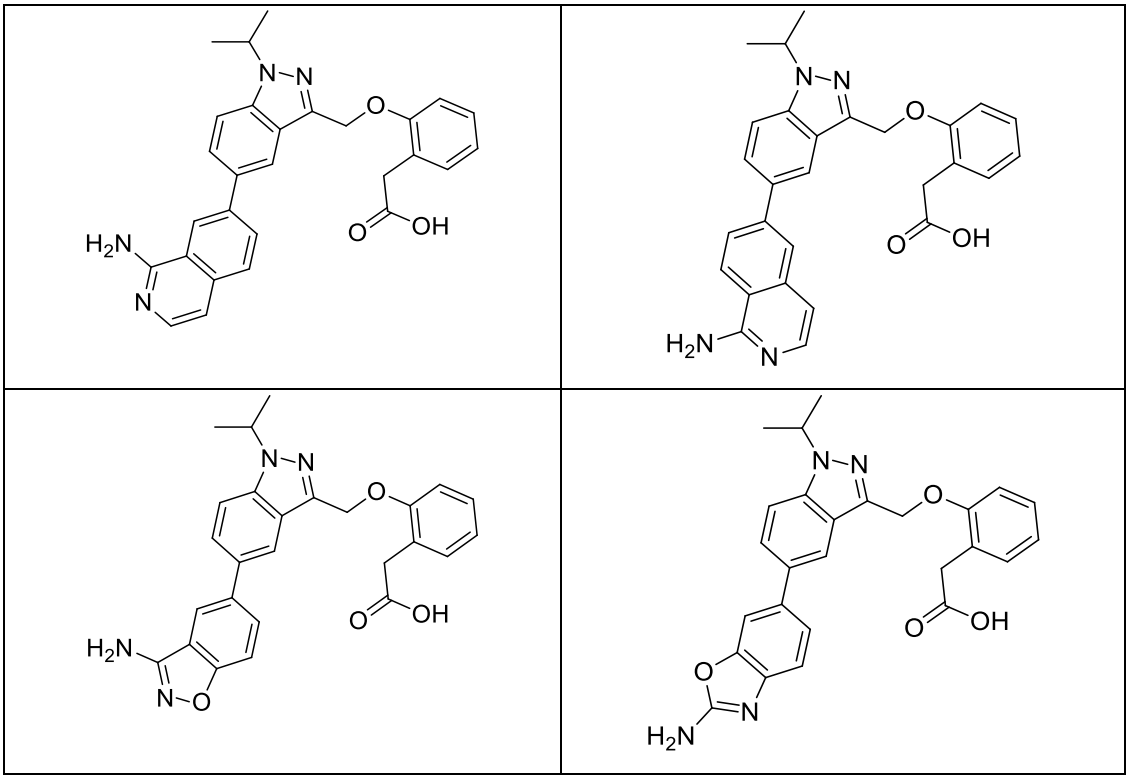
78. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-77, en donde R^B, independientemente para cada aparición, representa H, alcoxialquilo, o haloalquilo, o es alquilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo, heterocicloalquilo, o (heterocicloalquilo)alquilo opcionalmente sustituido.

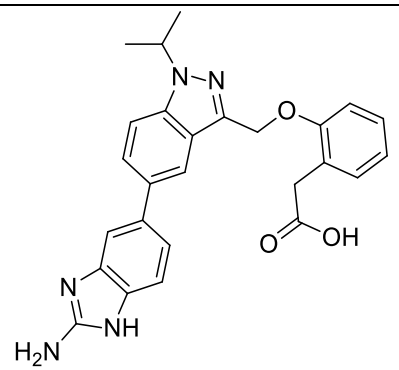
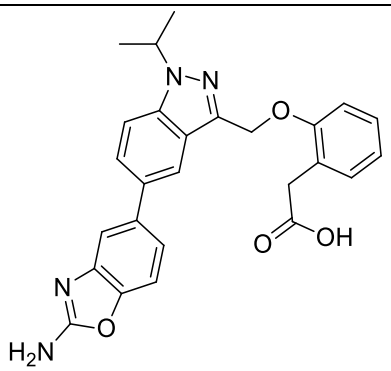
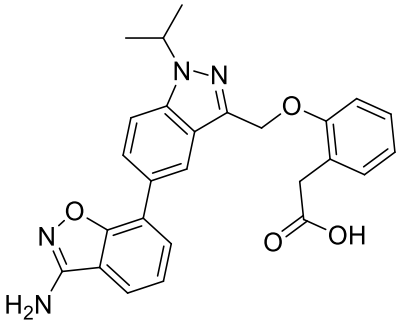
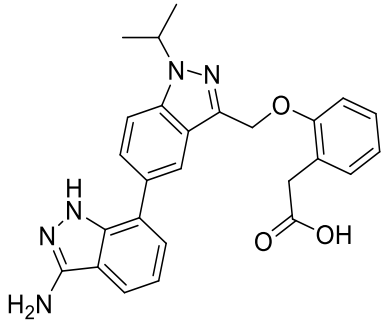
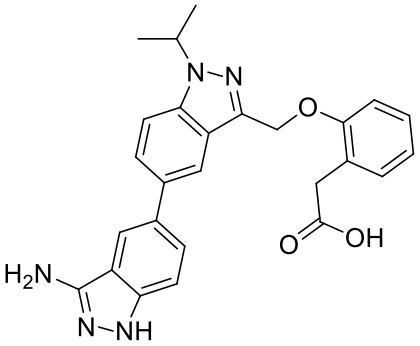
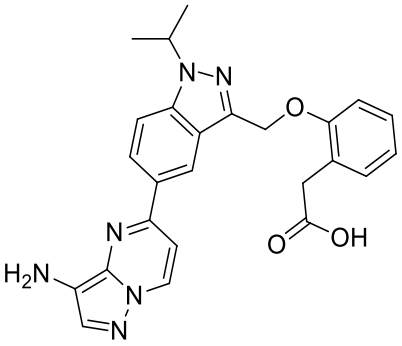
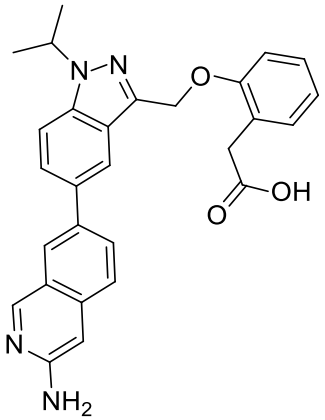
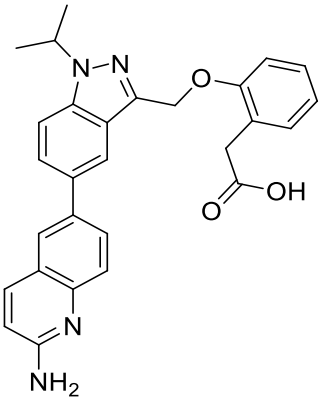
79. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-78, en donde R^B, independientemente para cada aparición, representa alquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, por ejemplo, heterocicloalquilo sustituido con alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo.

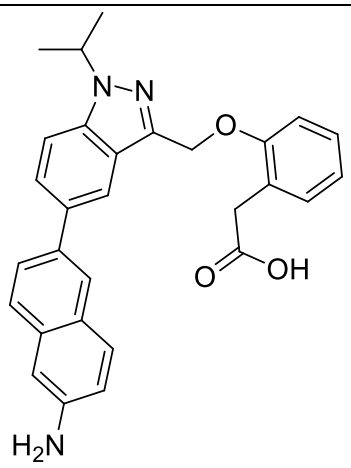
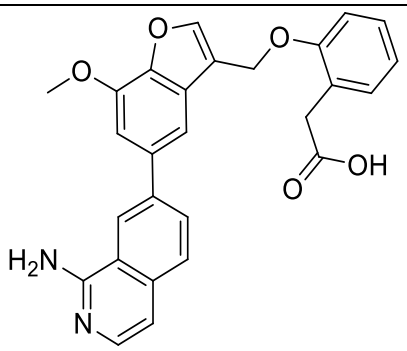
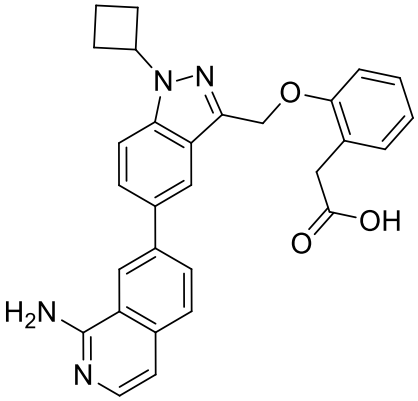
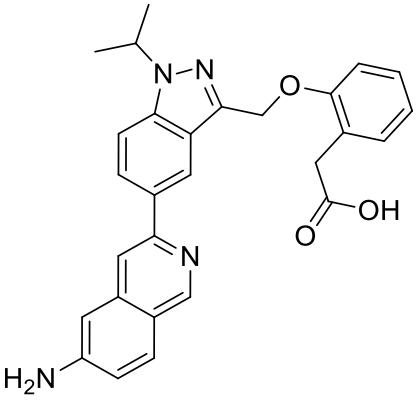
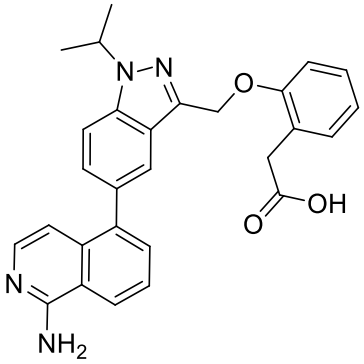
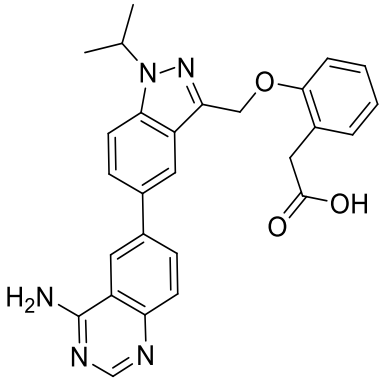
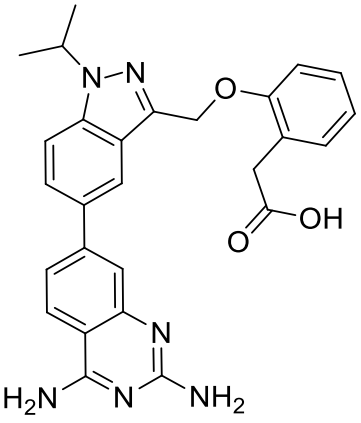
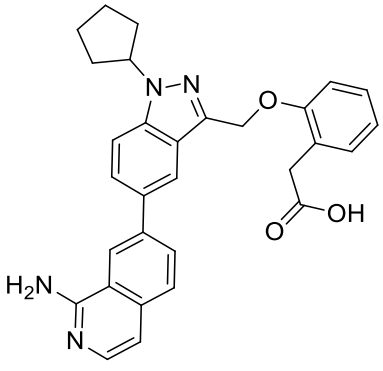
80. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-79, en donde R^A, independientemente para cada aparición, representa H, ciano, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o –NH((cicloalquil)alquilo).

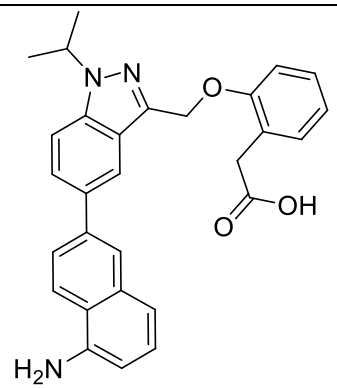
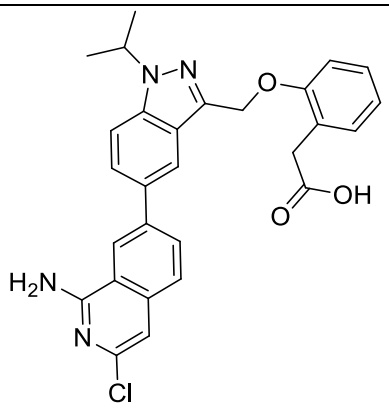
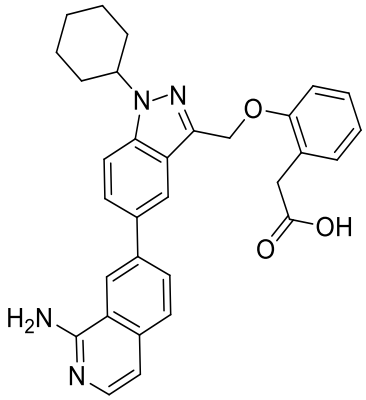
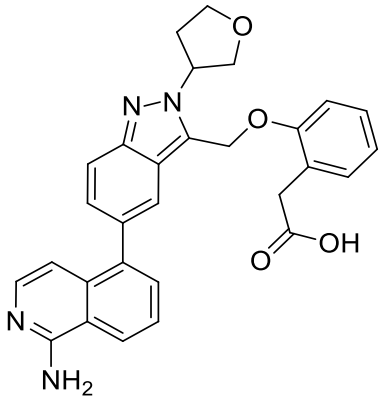
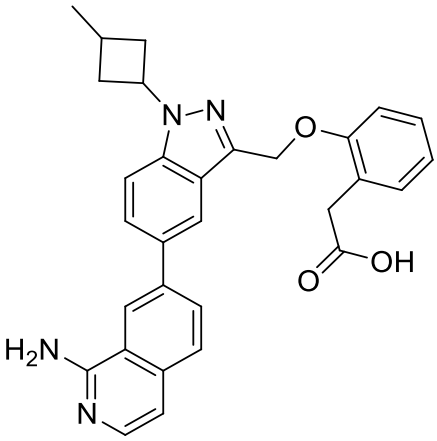
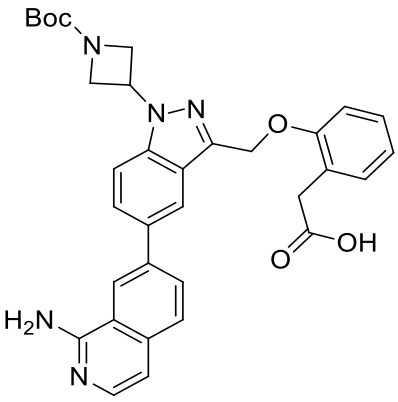
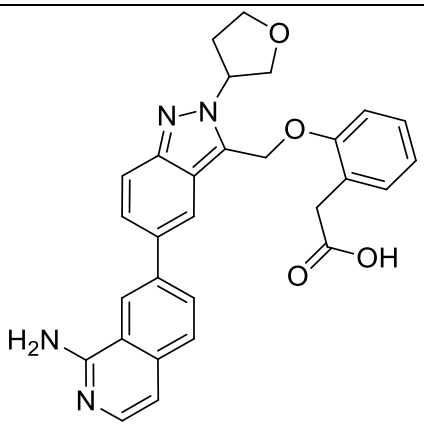
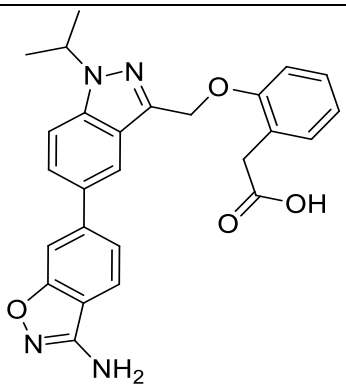
81. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-80, en donde R^A representa H.

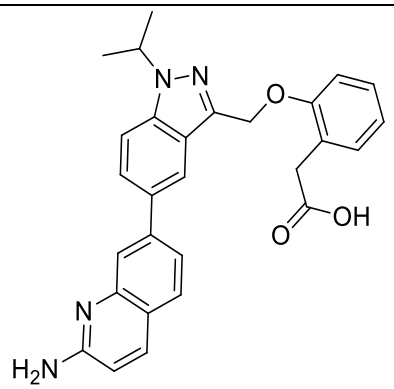
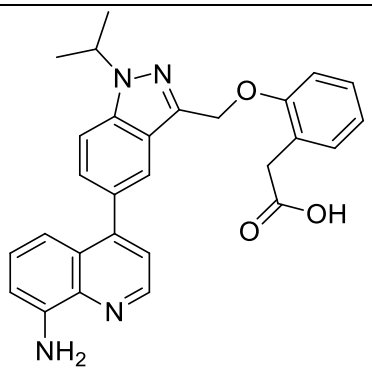
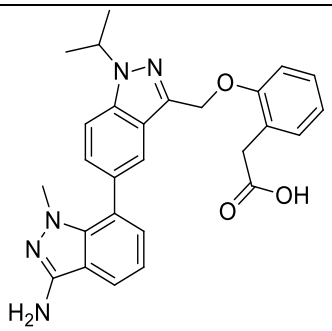
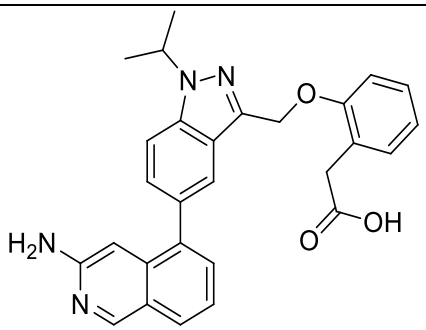
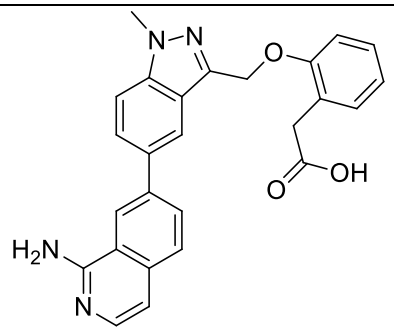
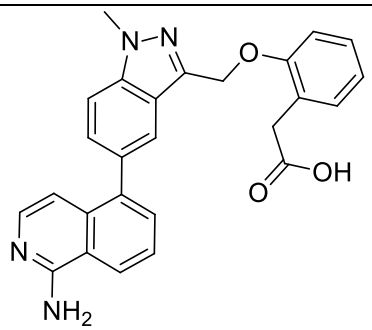
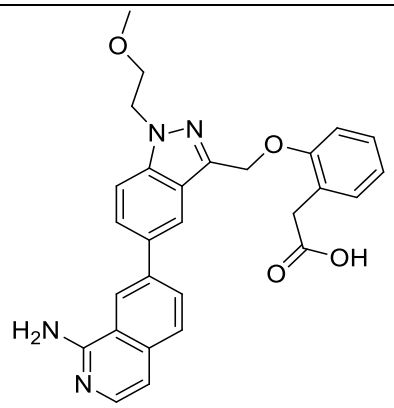
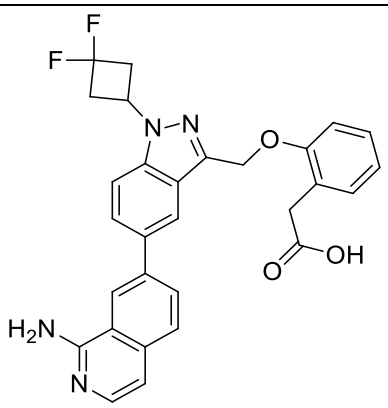
82. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, seleccionado de la siguiente tabla:

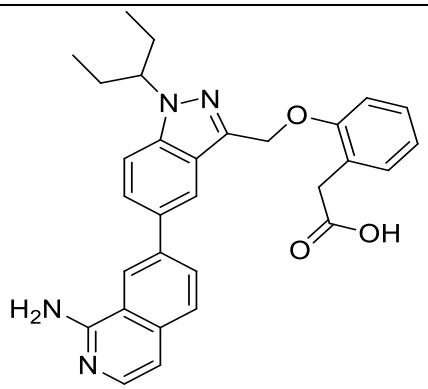
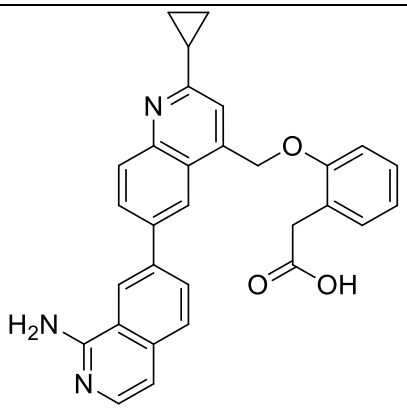
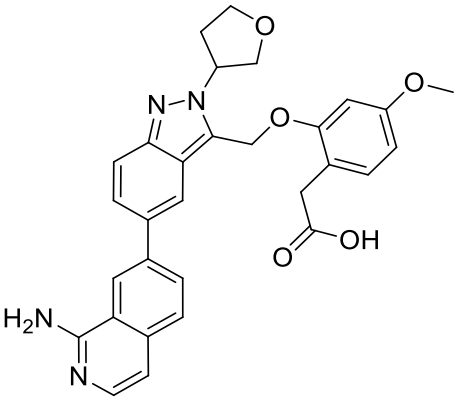
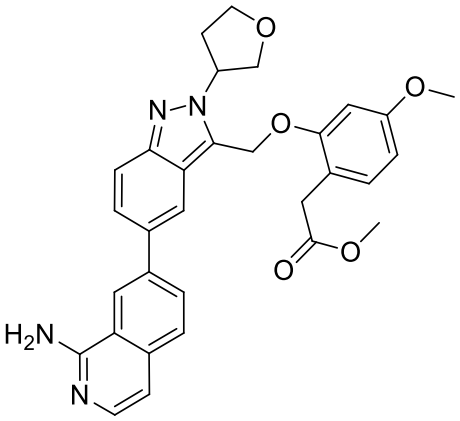
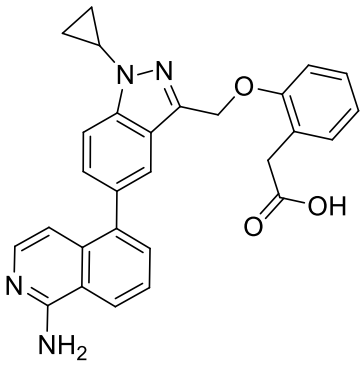
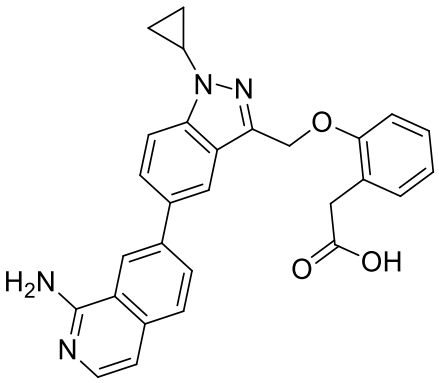
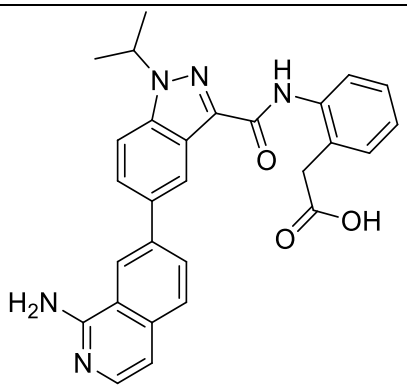
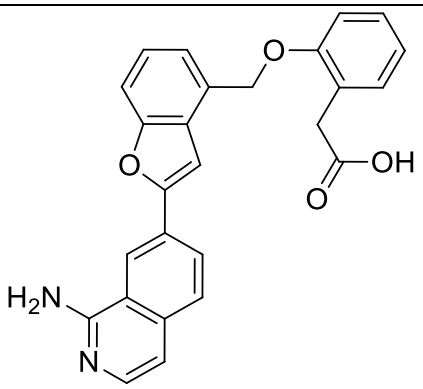


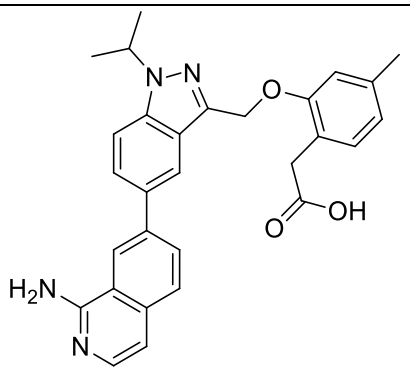
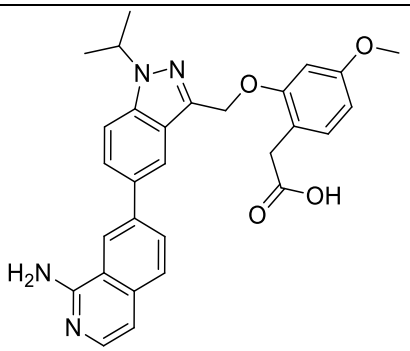
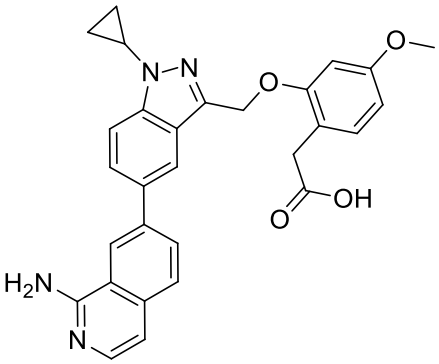
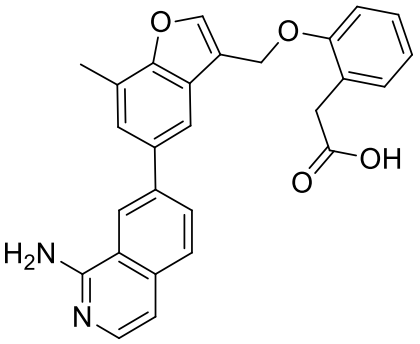
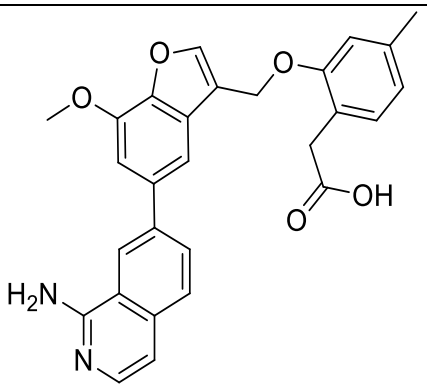
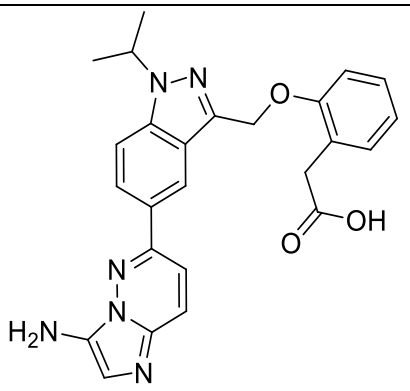
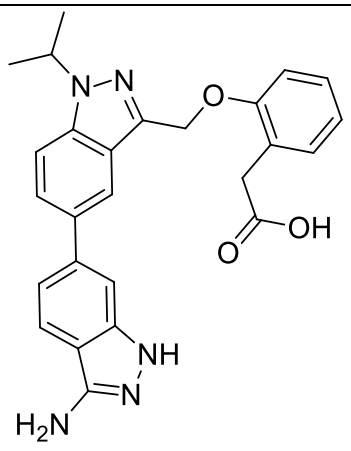
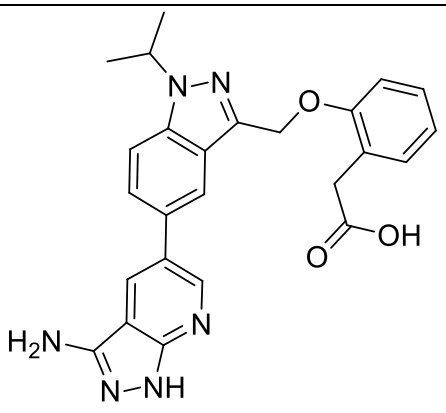
	
	
	
	

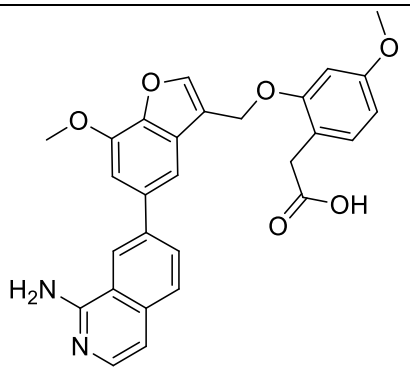
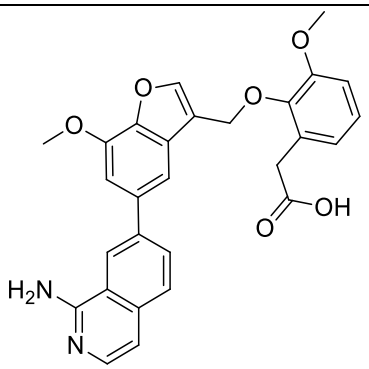
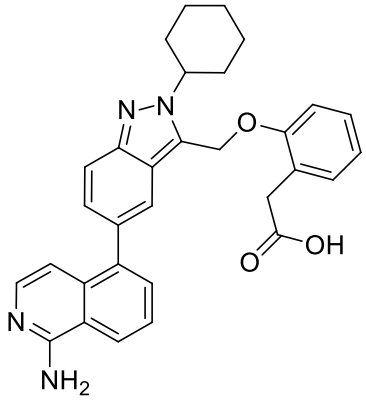
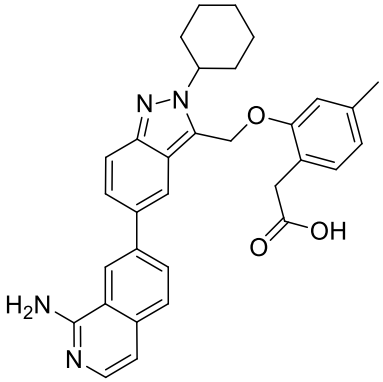
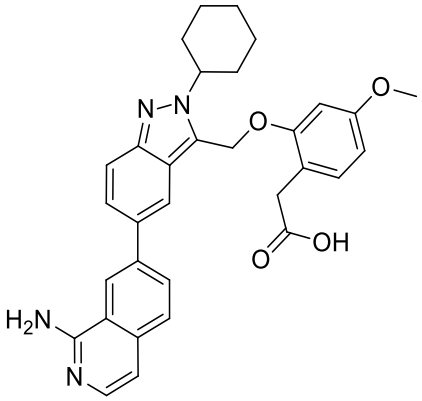
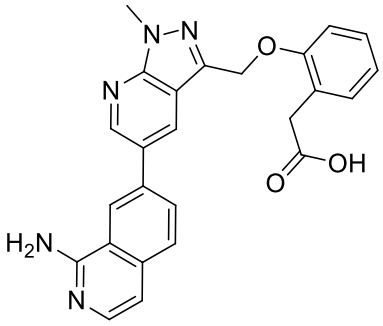
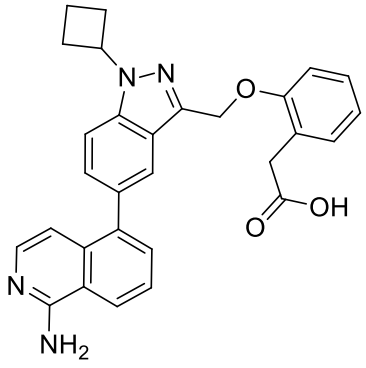
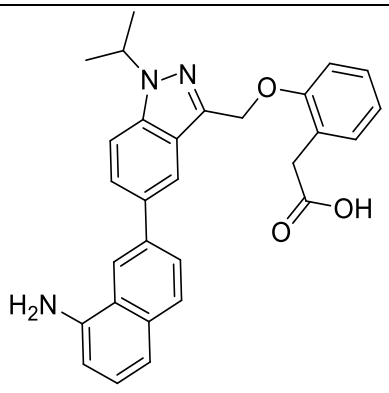
	
	
	
	

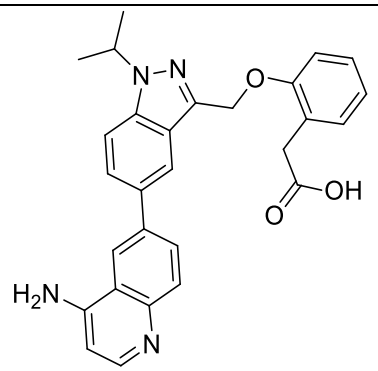
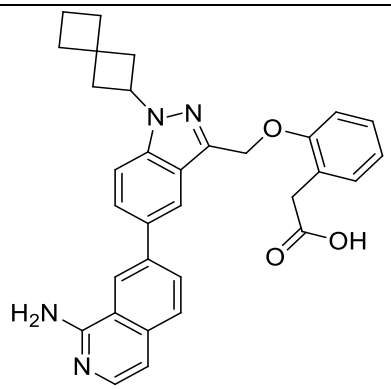
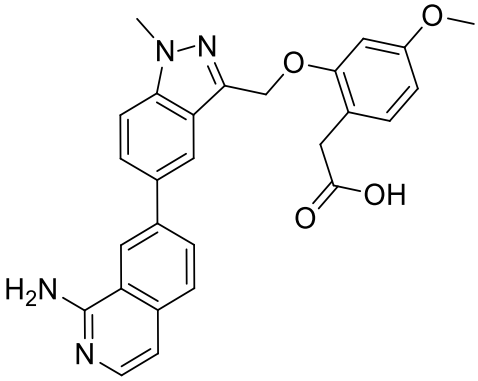
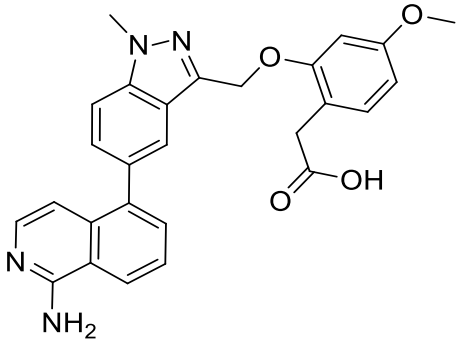
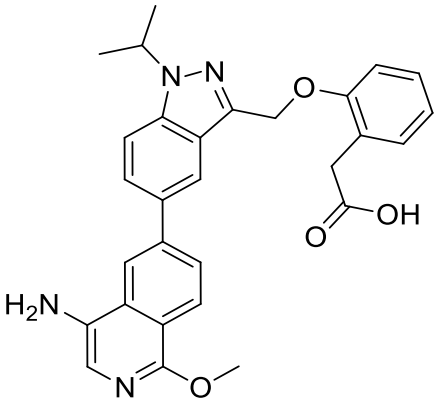
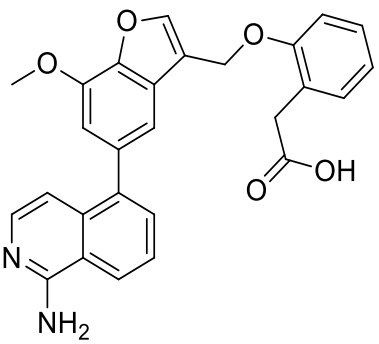
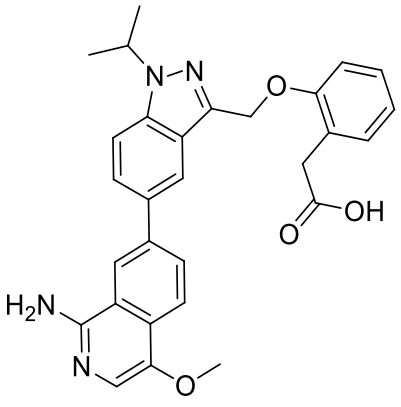
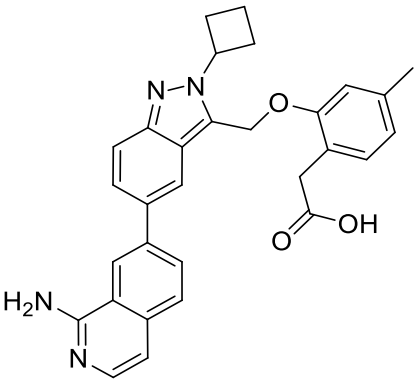
	
	
	
	

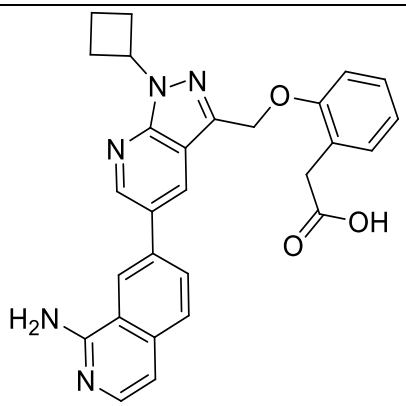
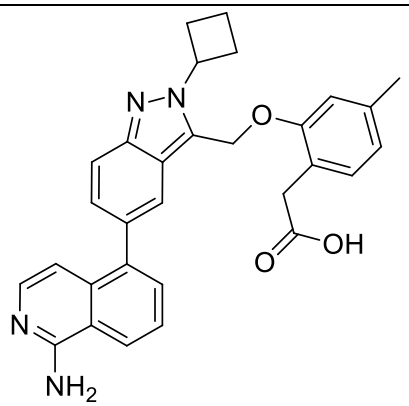
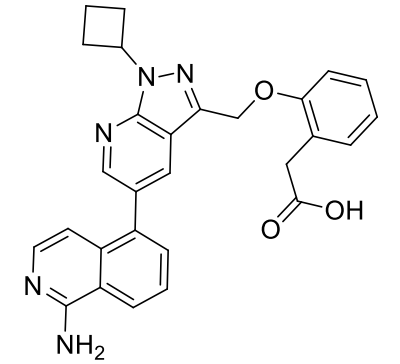
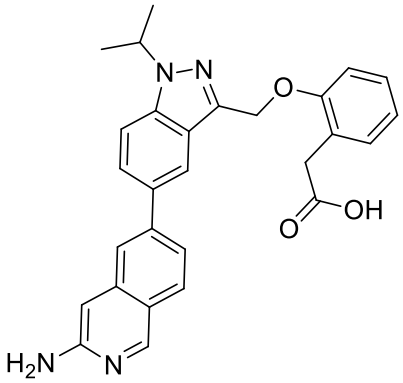
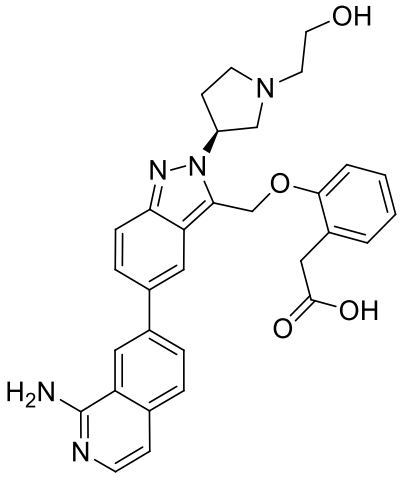
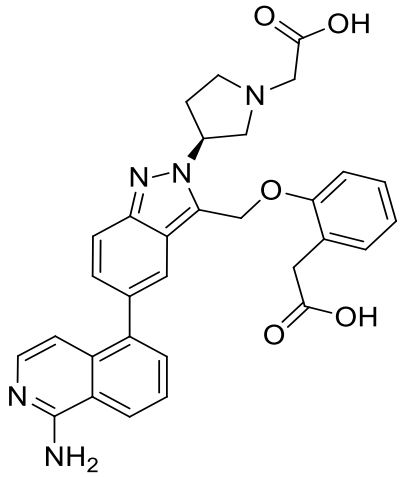
	
	
	
	

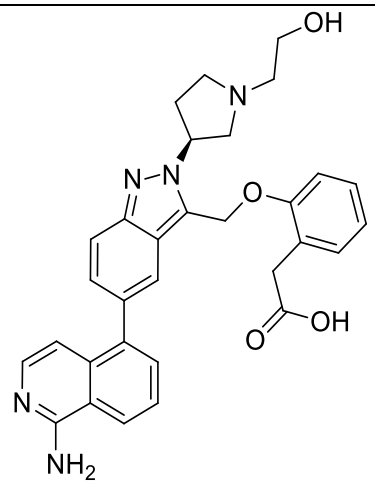
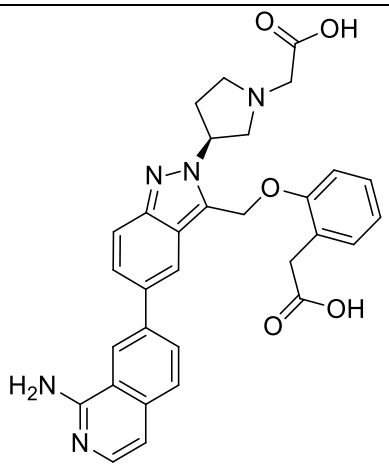
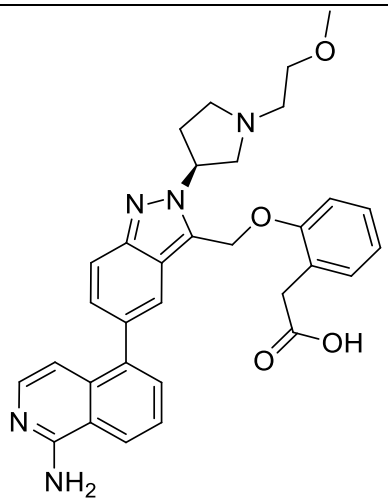
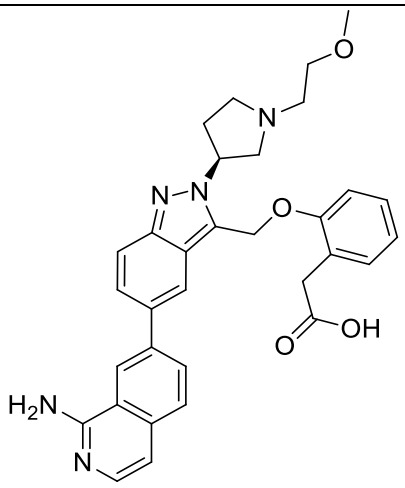
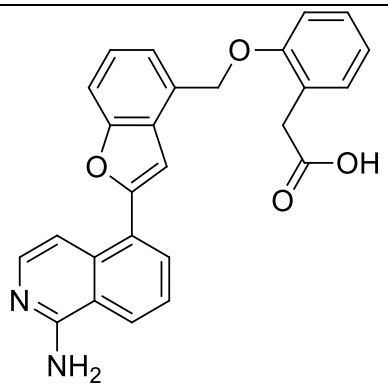
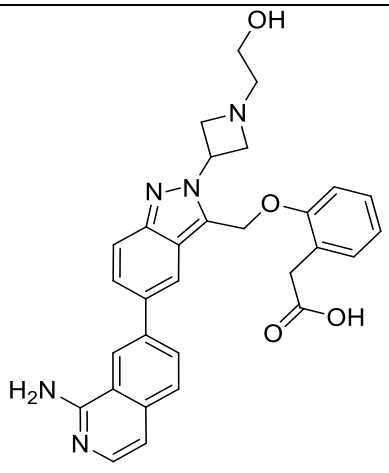
	
	
	
	

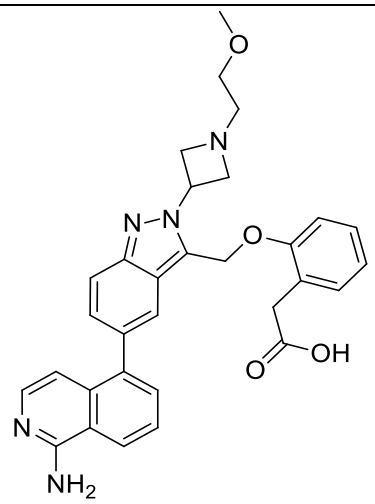
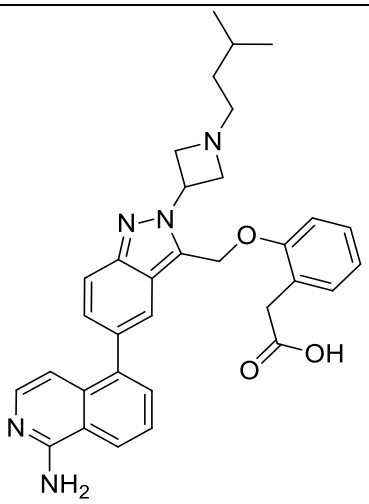
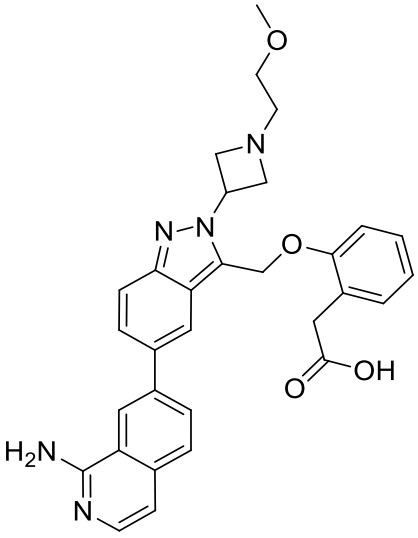
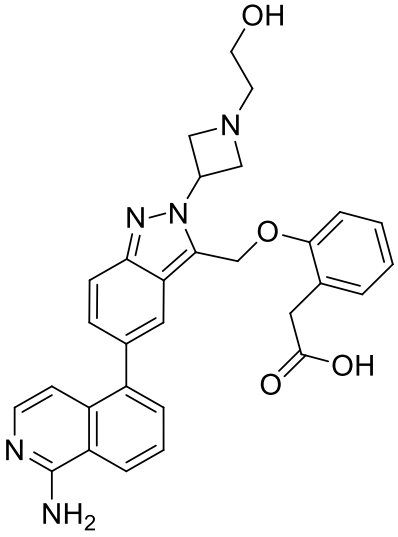
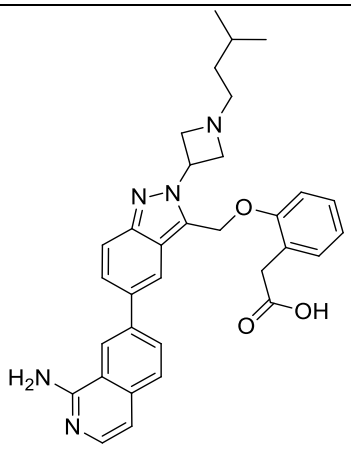
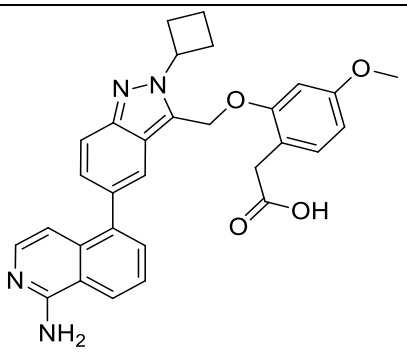
	
	
	
	

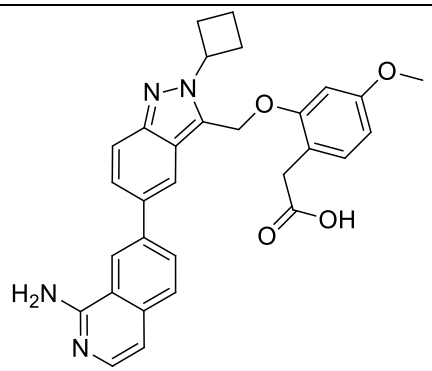
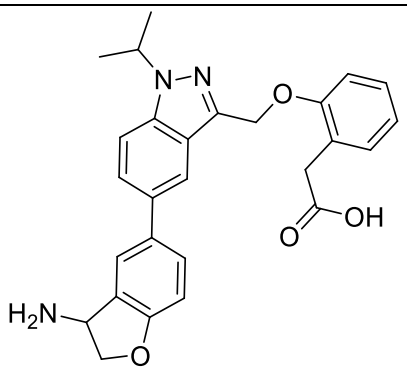
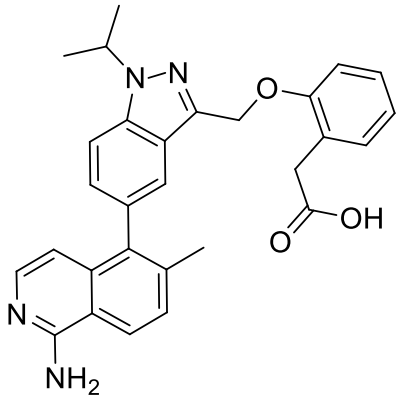
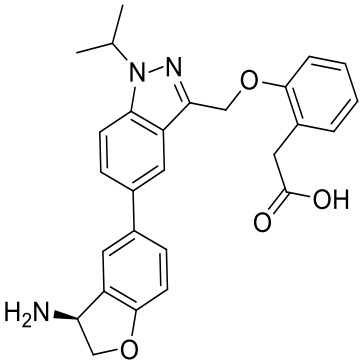
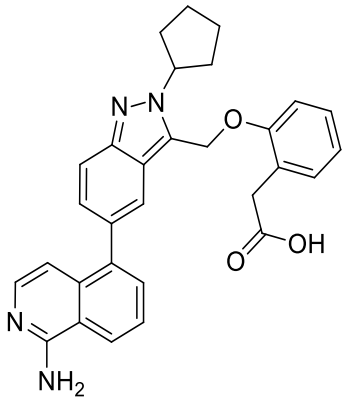
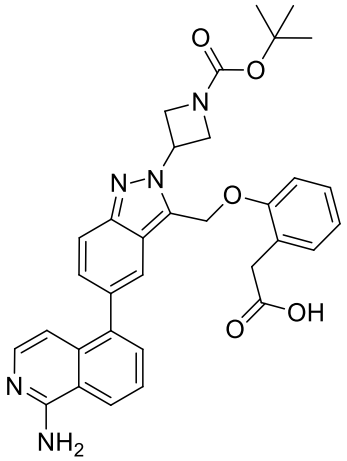
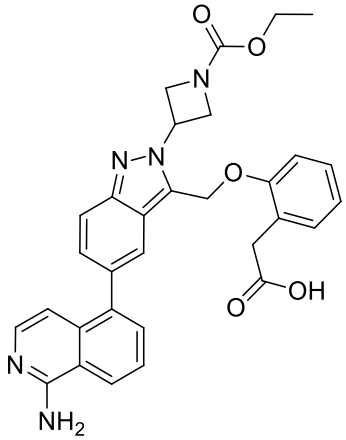
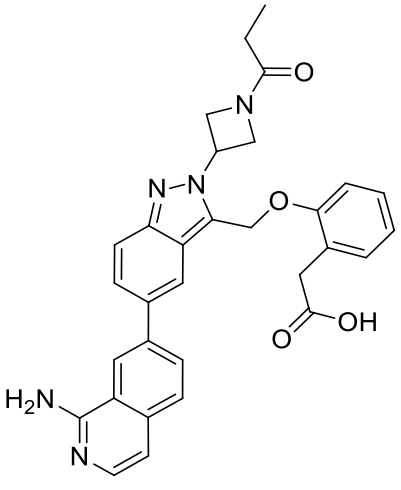
	
	
	
	

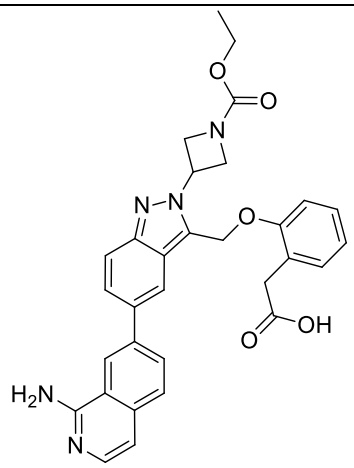
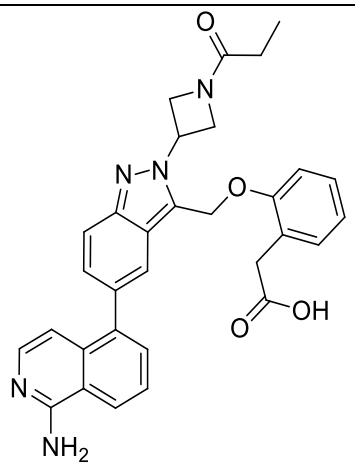
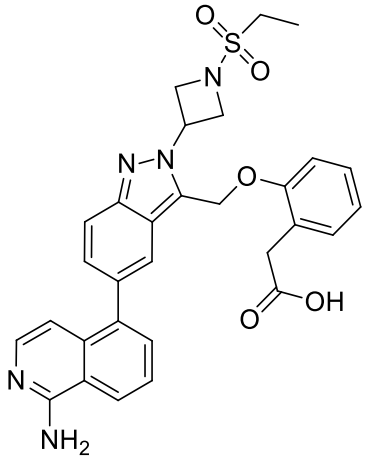
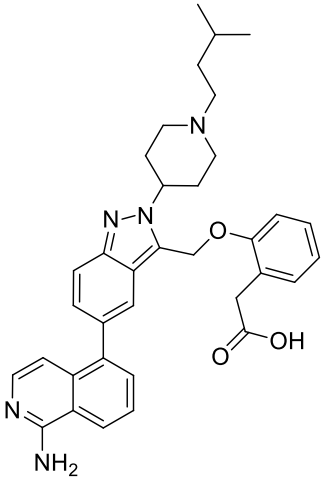
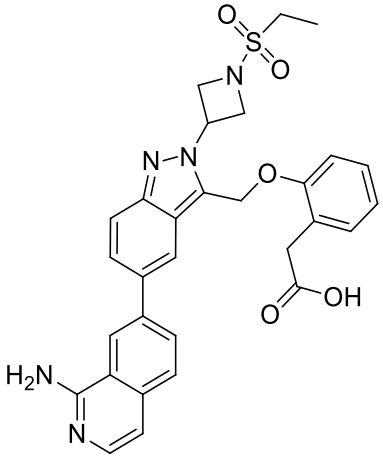
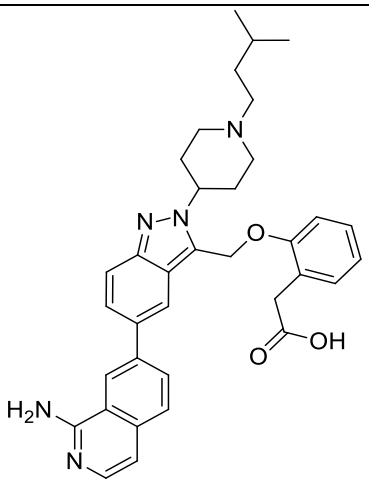
	
	
	
	

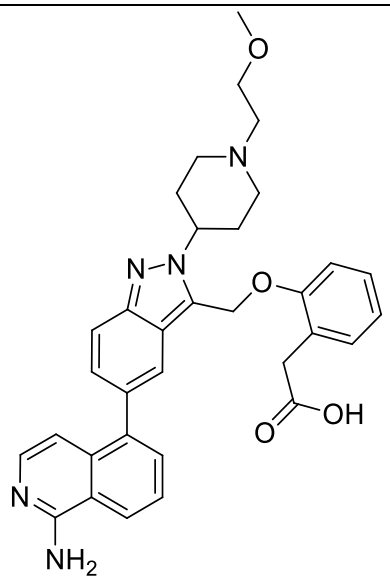
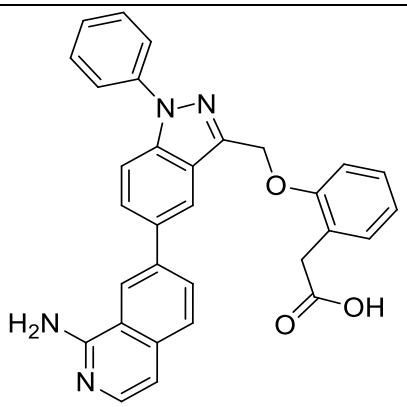
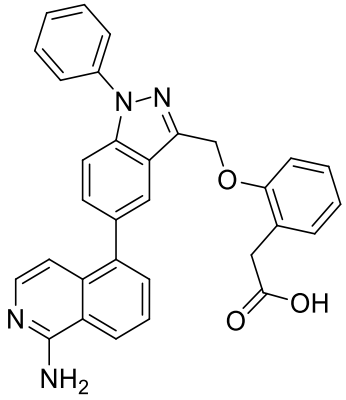
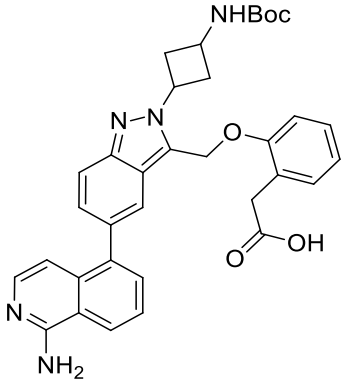
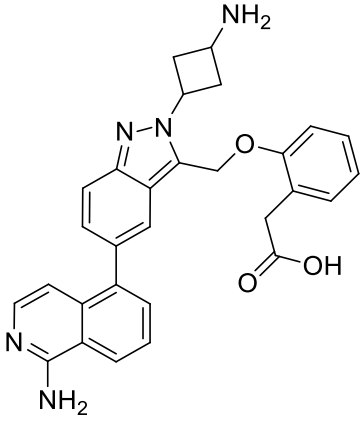
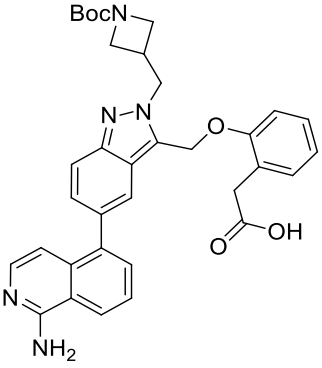
	
	
	

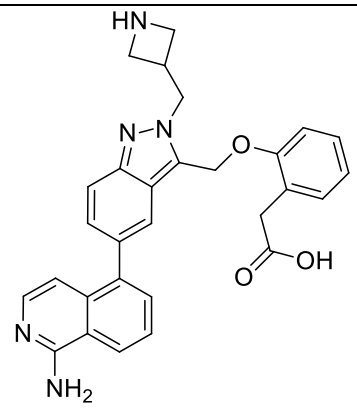
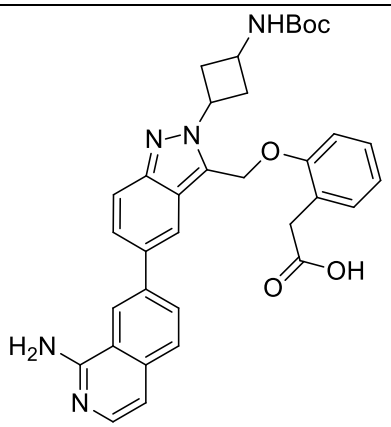
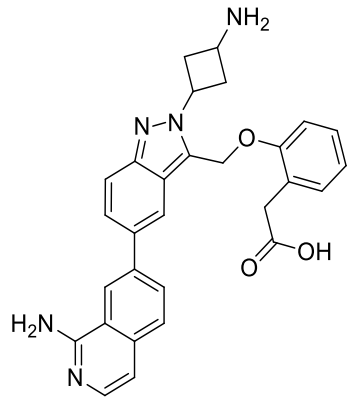
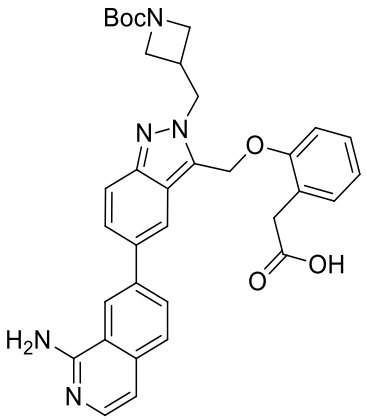
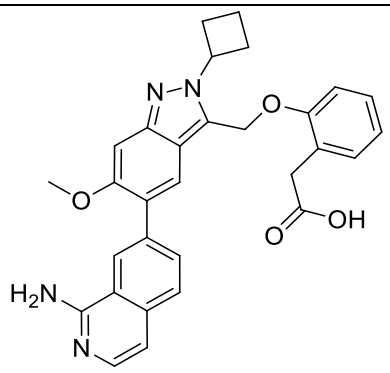
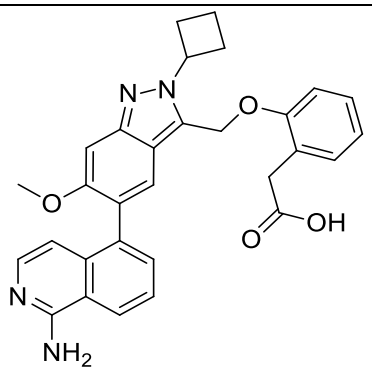
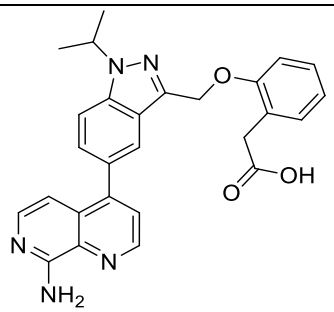
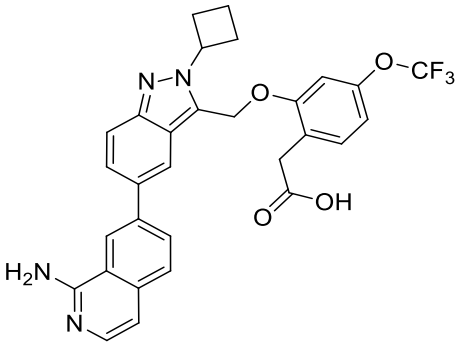
	
	
	

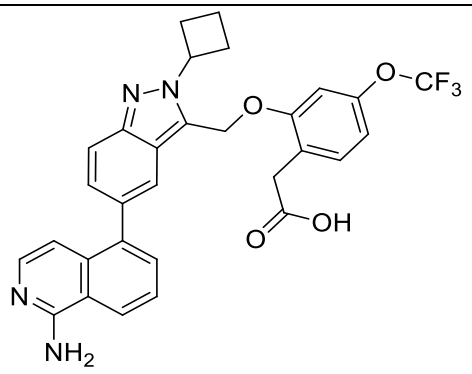
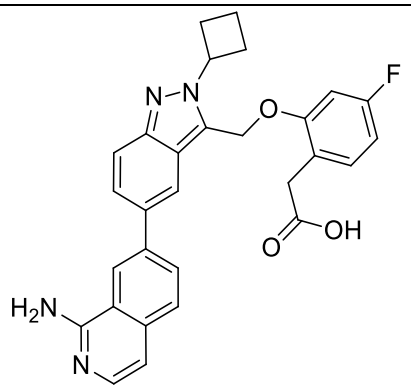
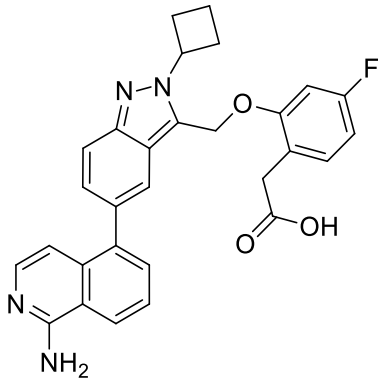
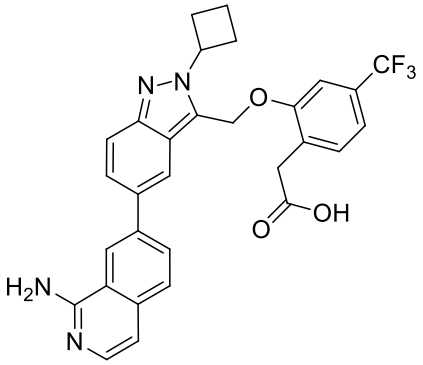
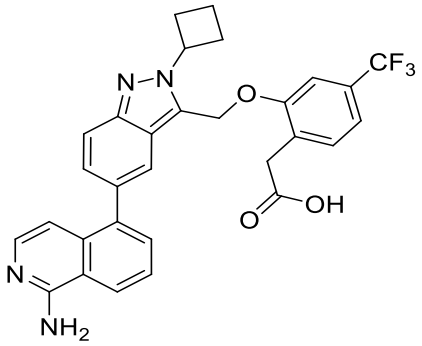
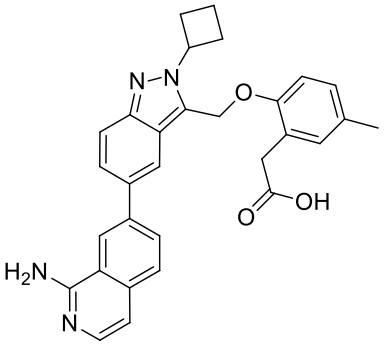
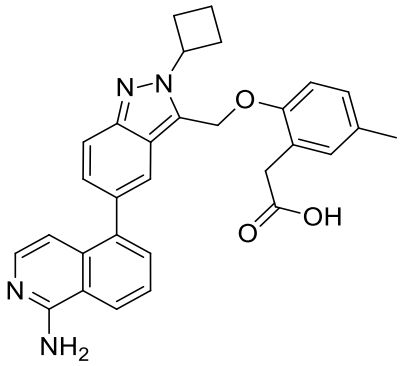
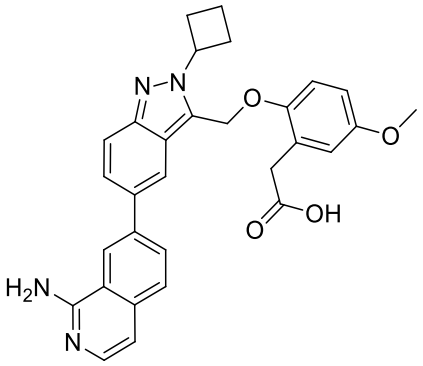
	
	
	

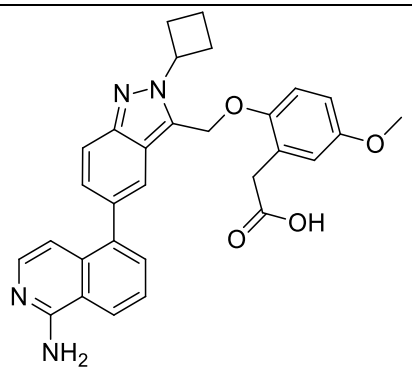
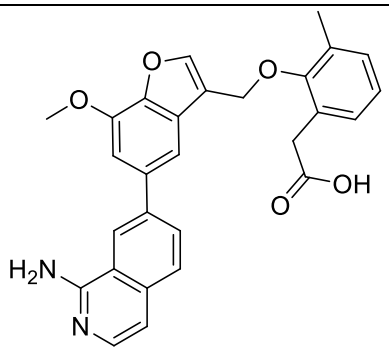
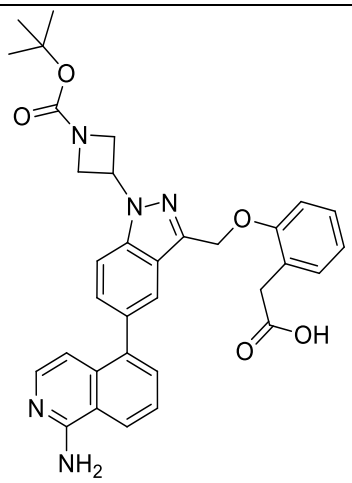
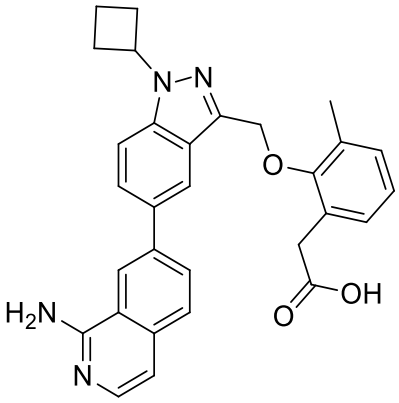
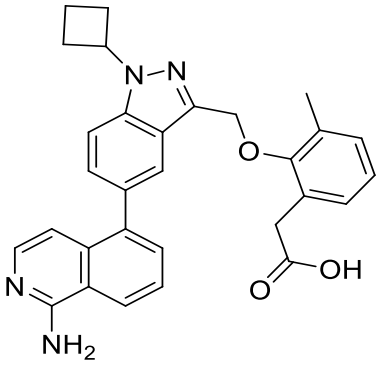
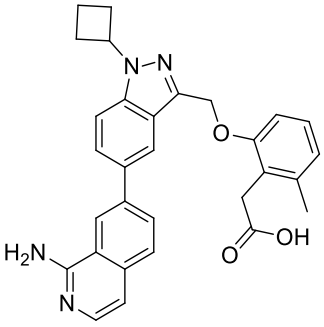
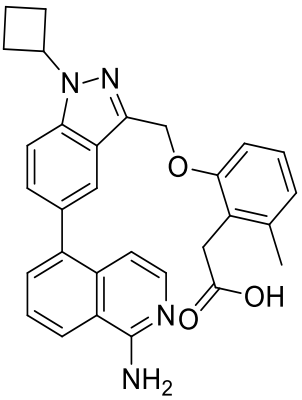
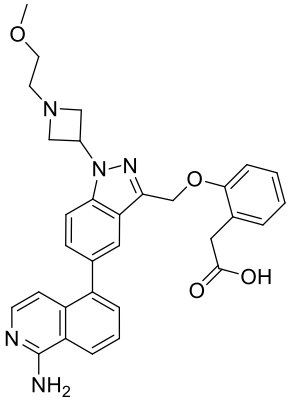
	
	
	
	

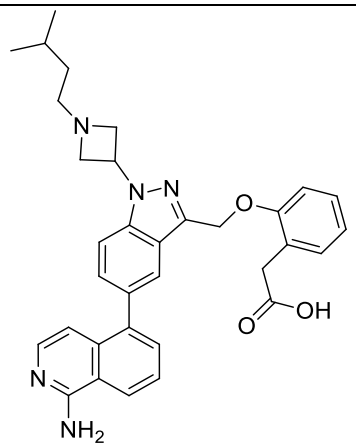
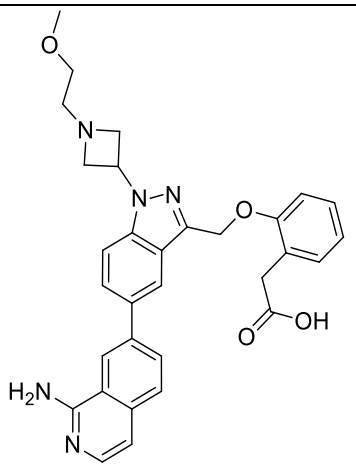
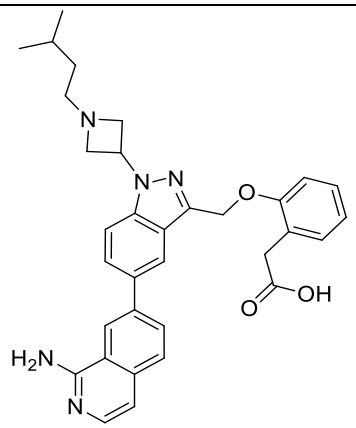
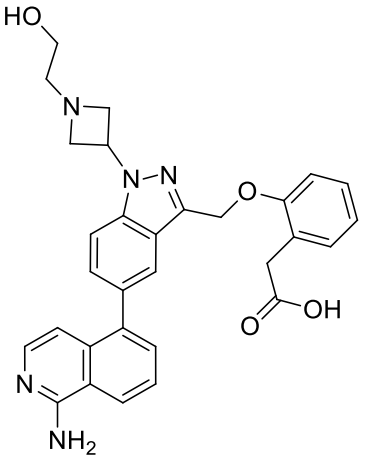
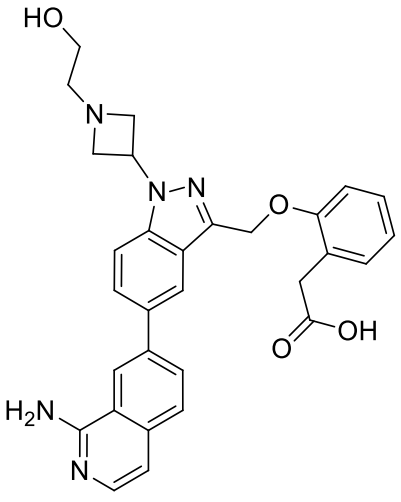
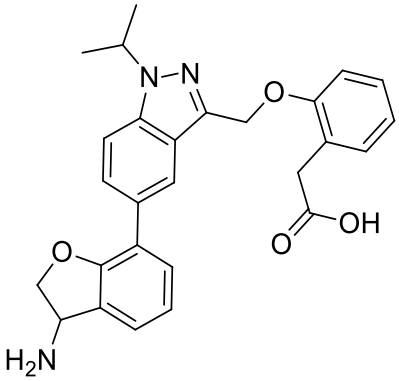
	
	
	

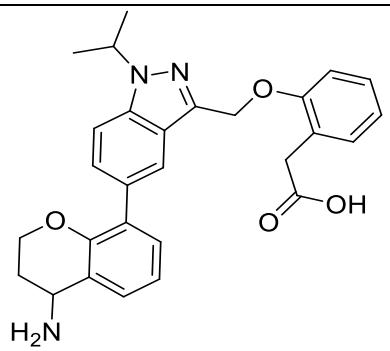
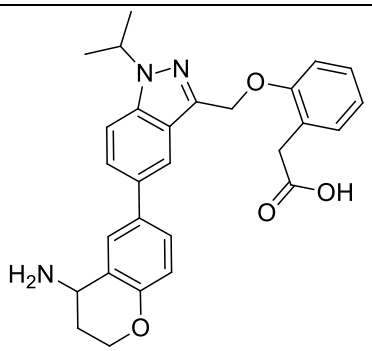
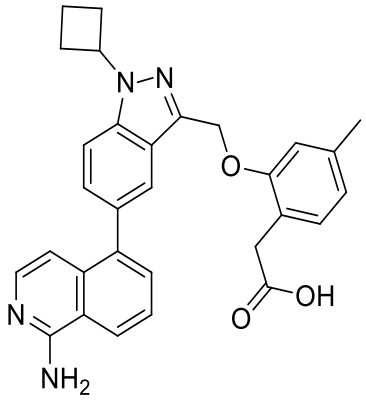
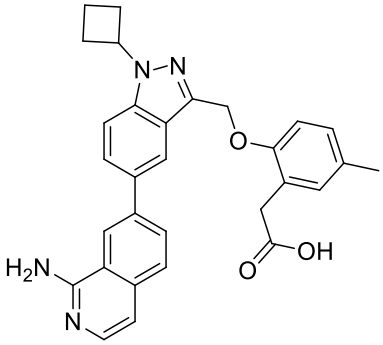
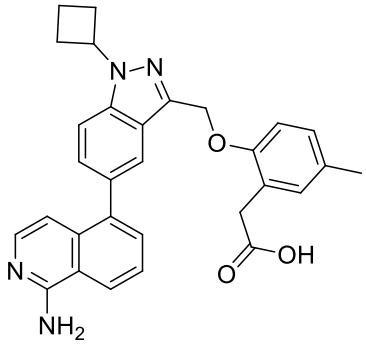
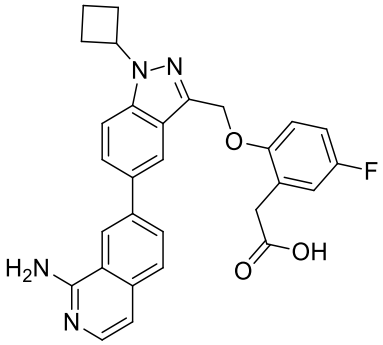
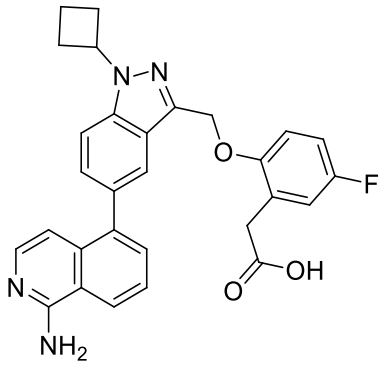
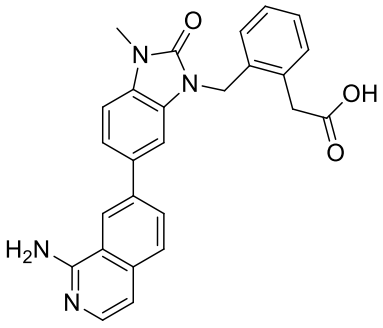
	
	
	

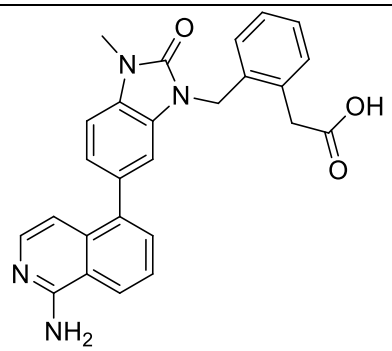
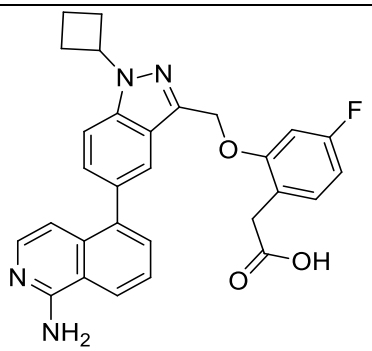
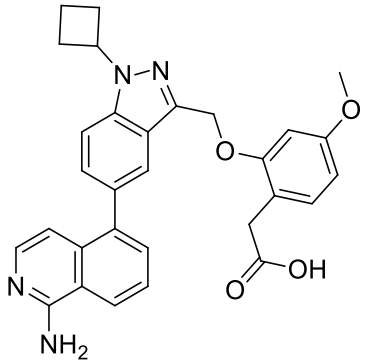
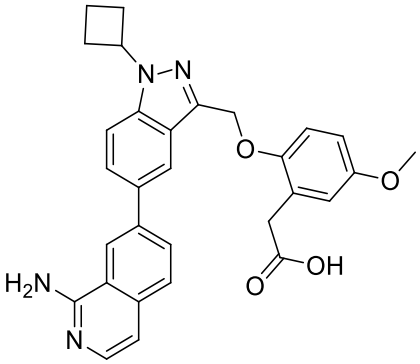
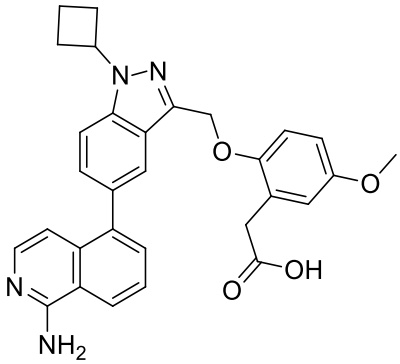
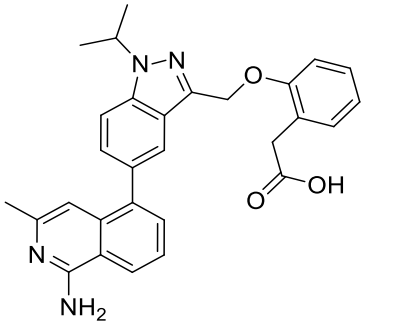
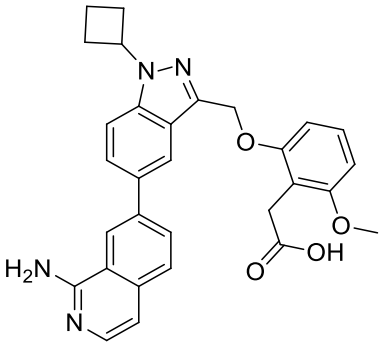
	
	
	
	

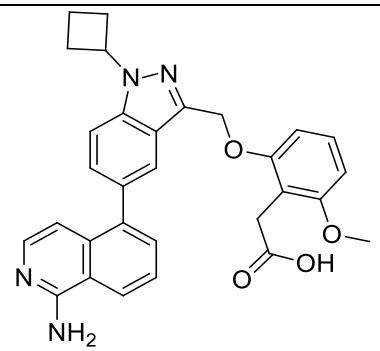
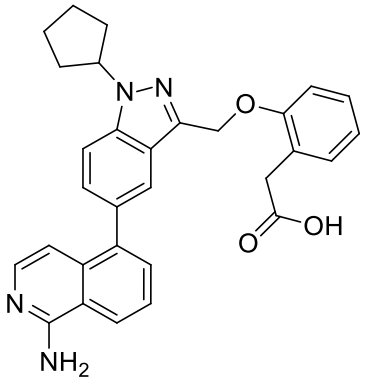
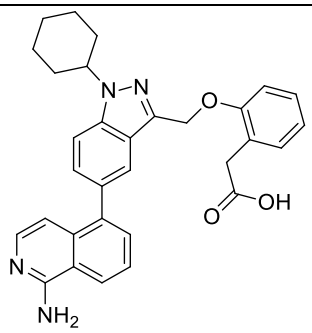
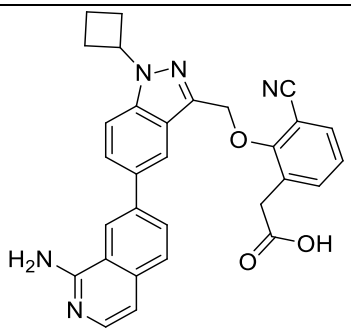
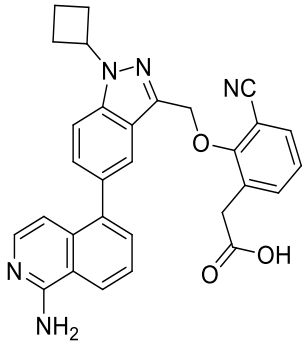
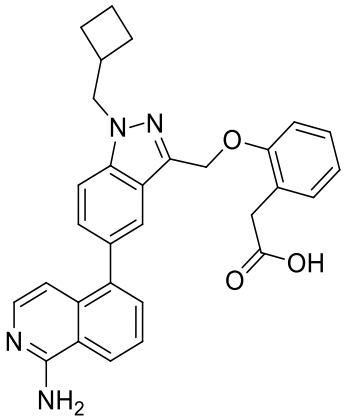
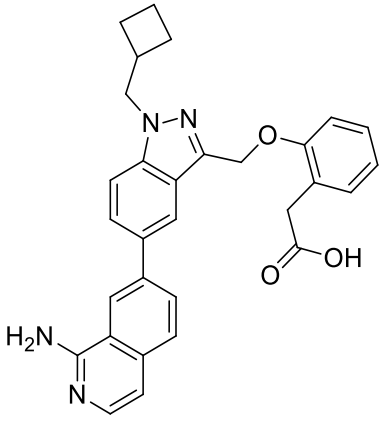
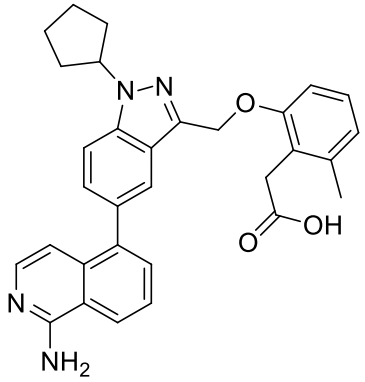
	
	
	
	

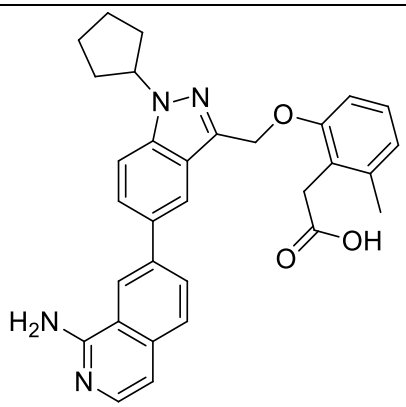
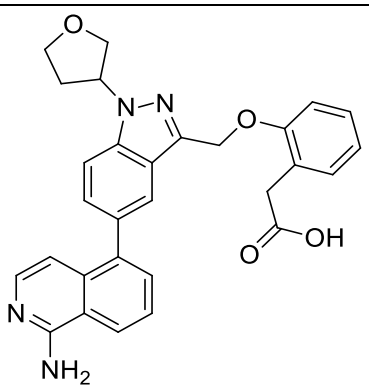
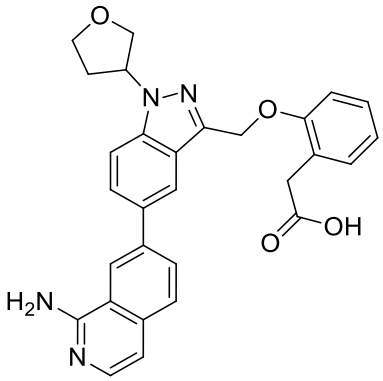
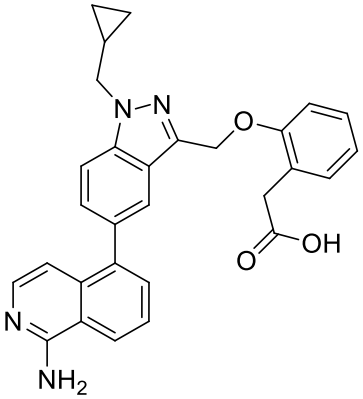
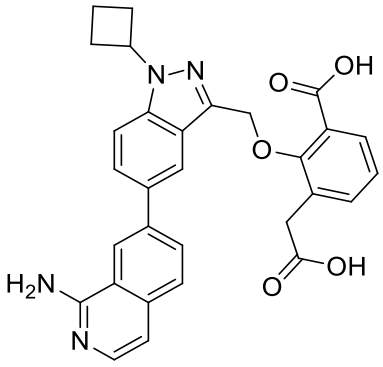
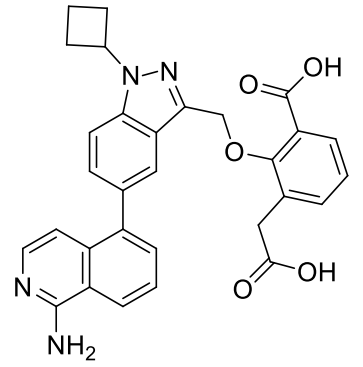
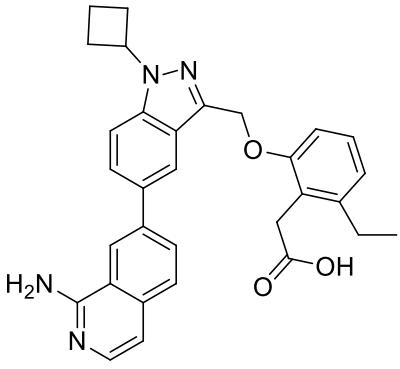
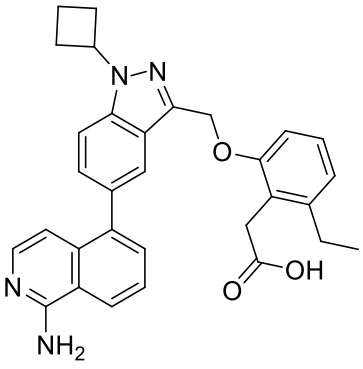
	
	
	
	

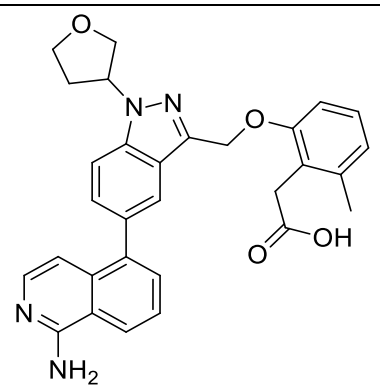
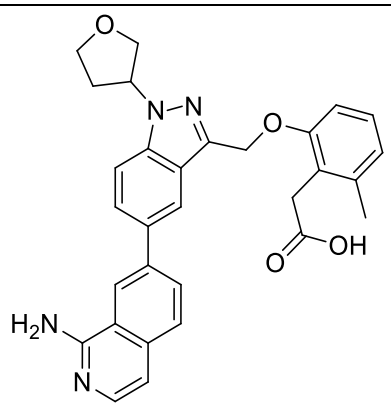
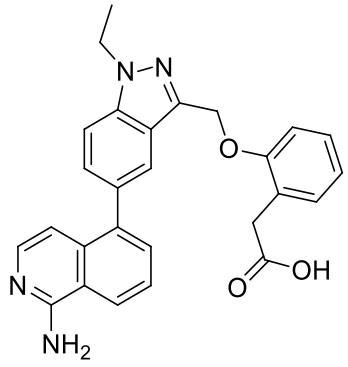
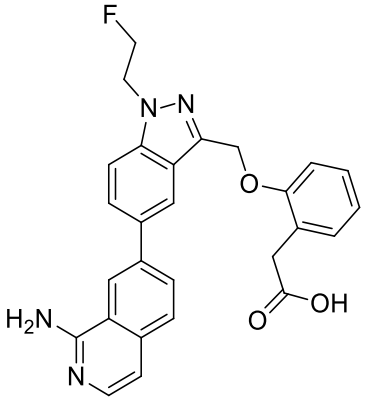
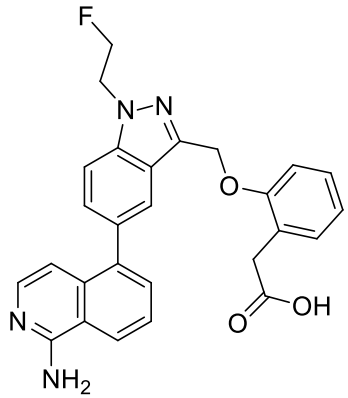
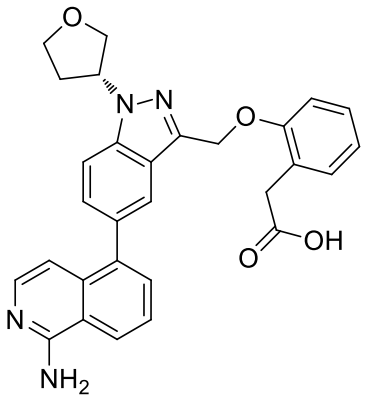
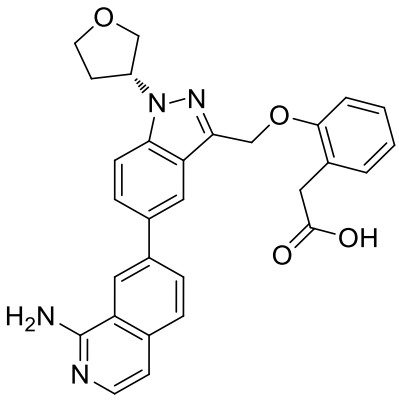
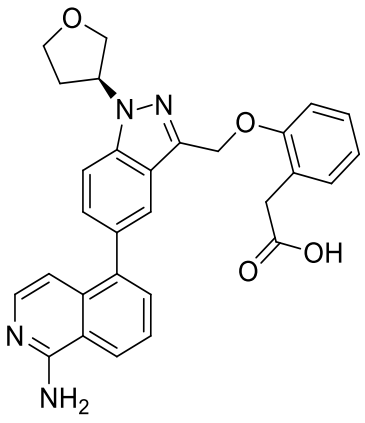
	
	
	

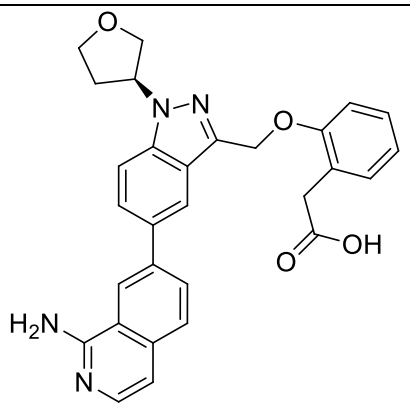
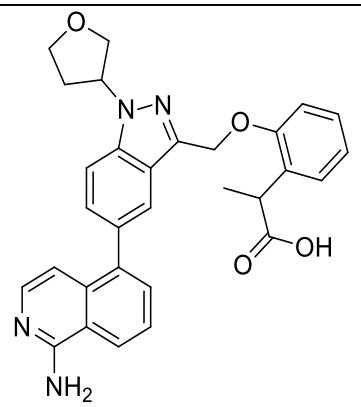
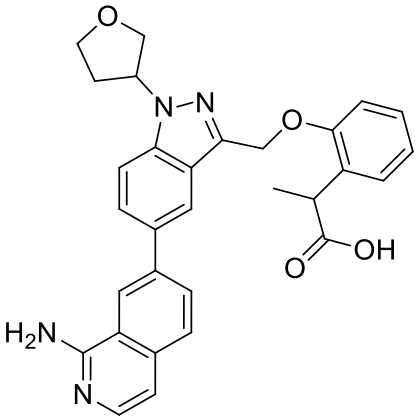
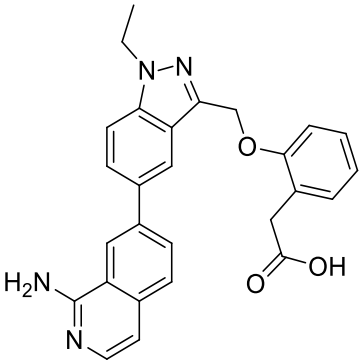
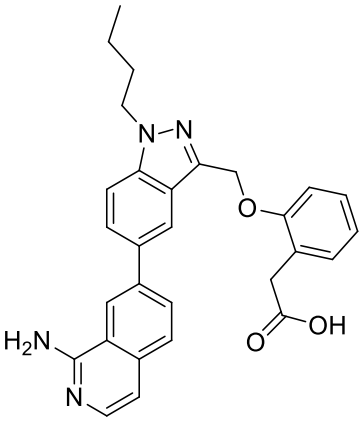
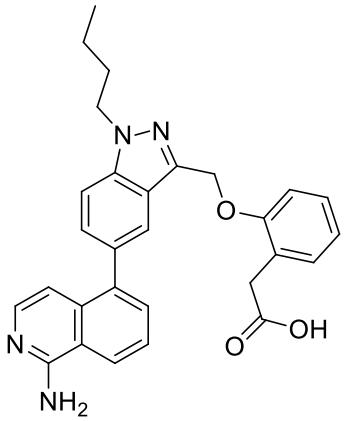
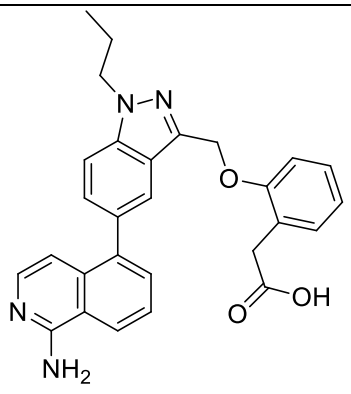
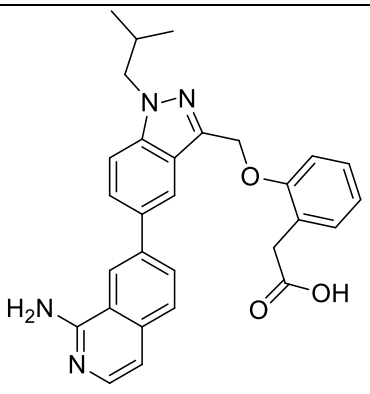
	
	
	
	

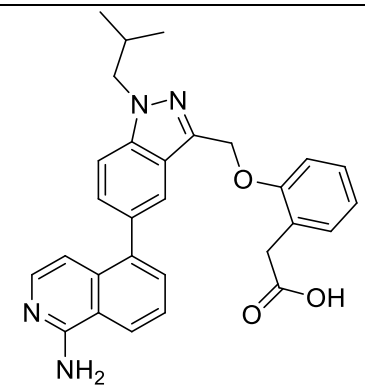
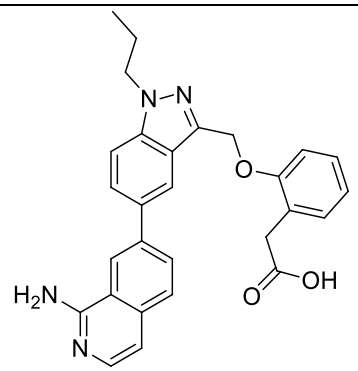
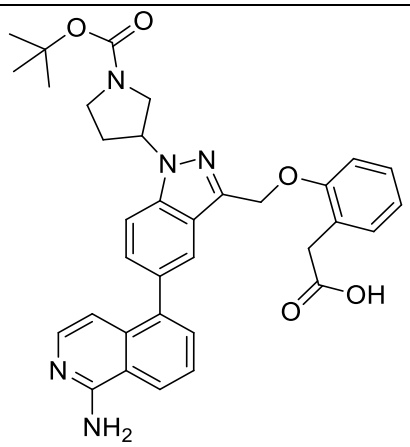
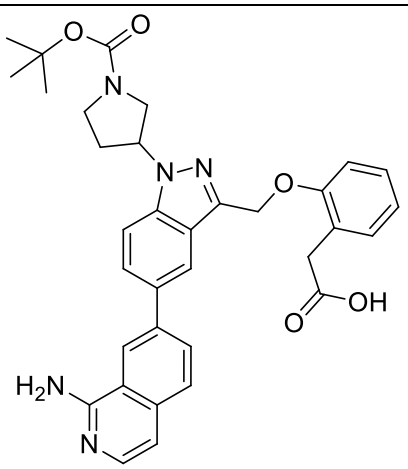
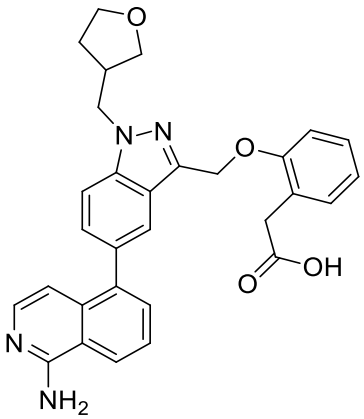
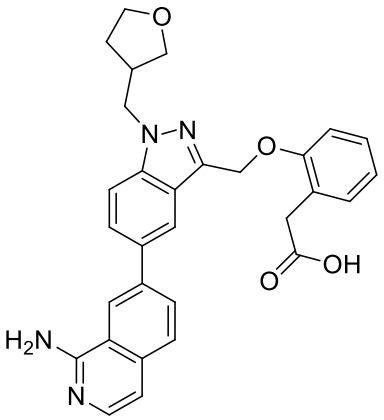
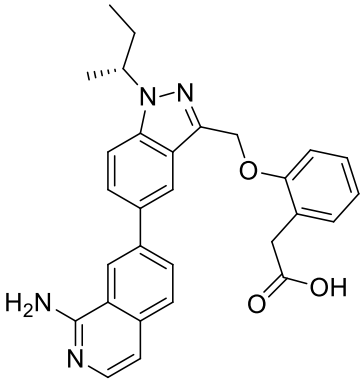
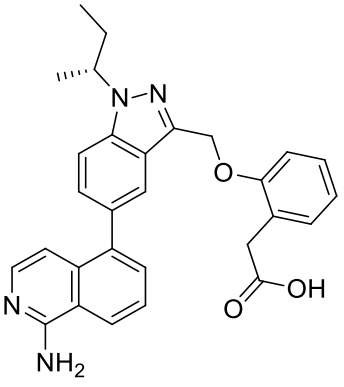
	
	
	
	

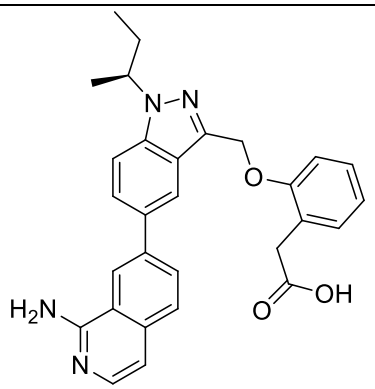
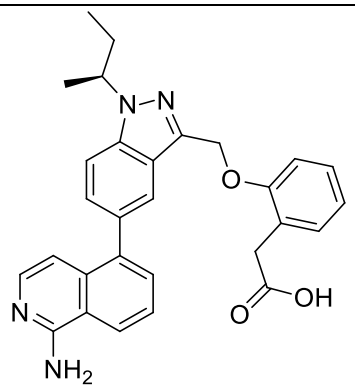
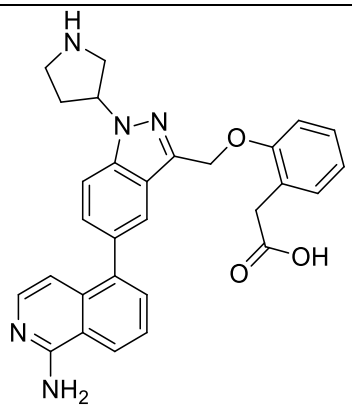
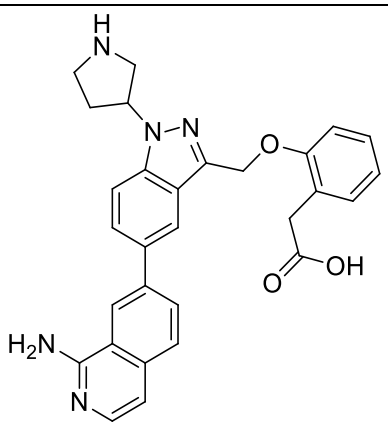
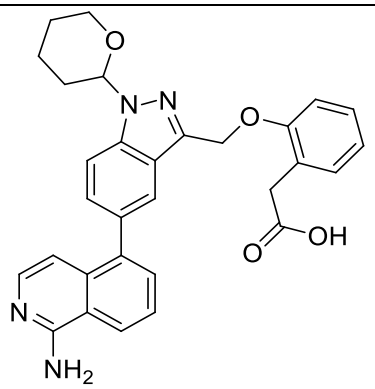
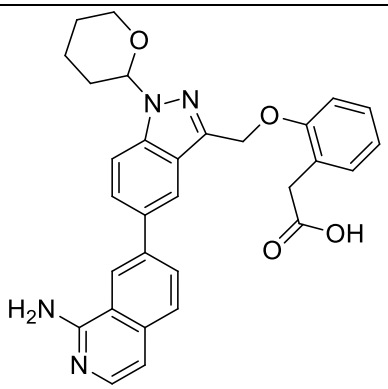
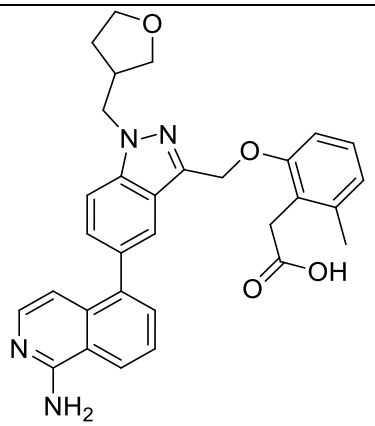
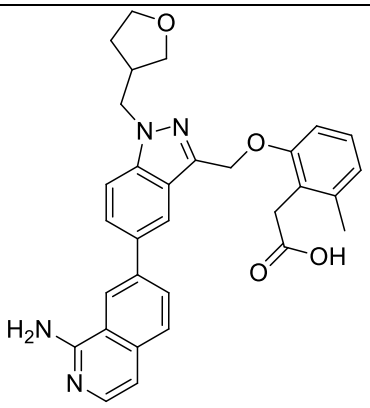
	
	
	
	

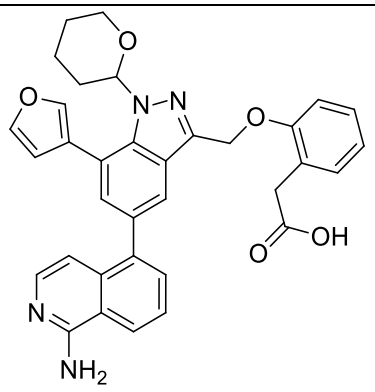
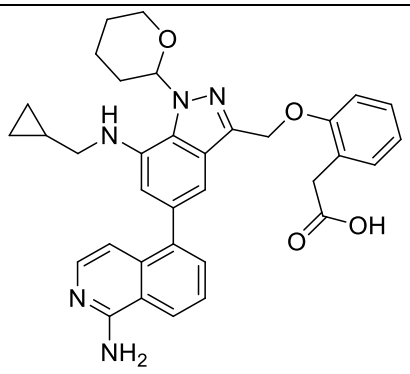
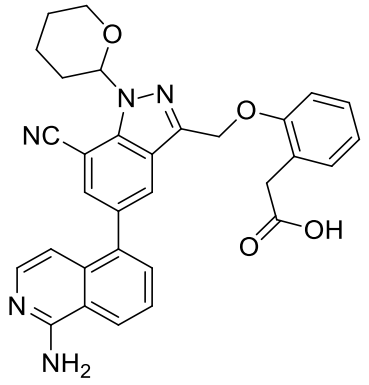
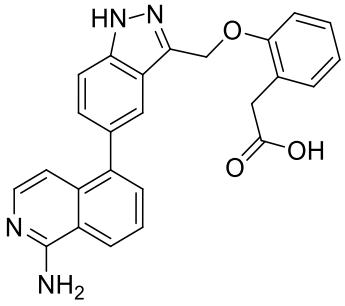
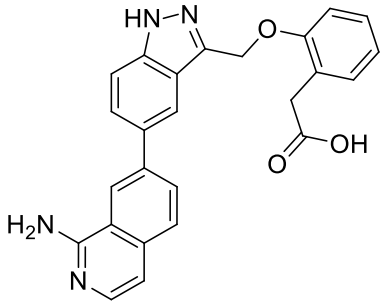
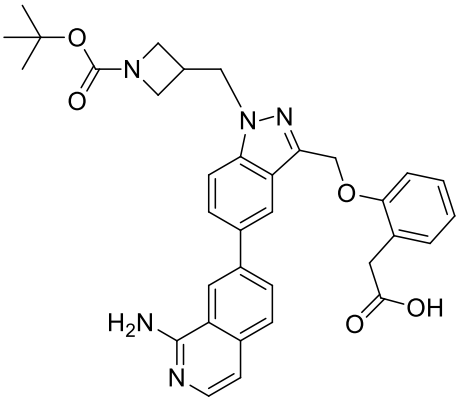
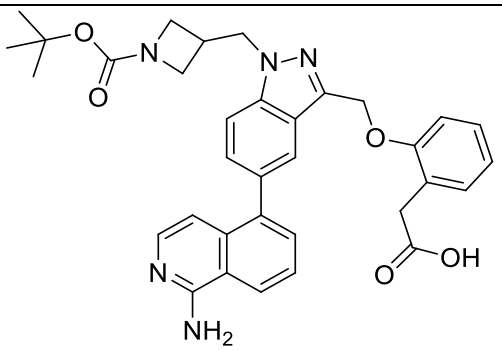
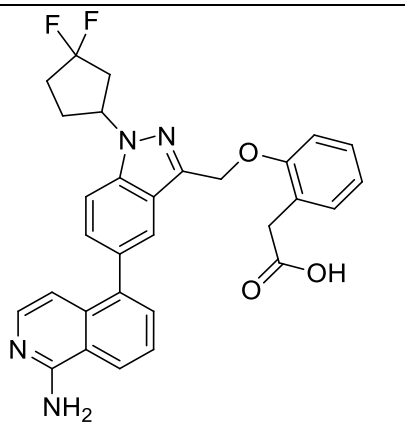
	
	
	
	

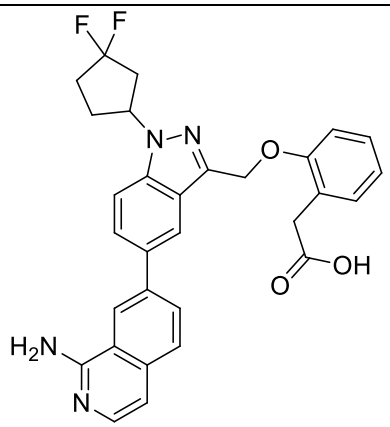
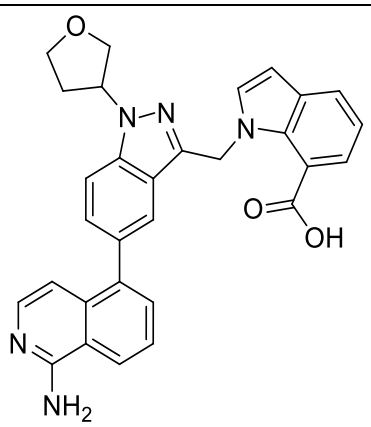
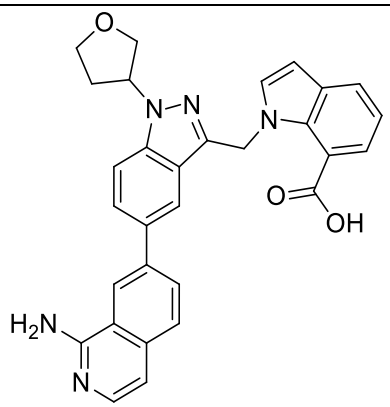
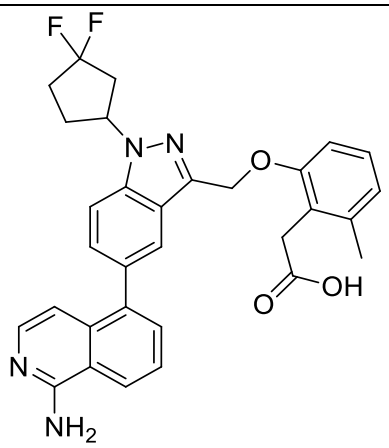
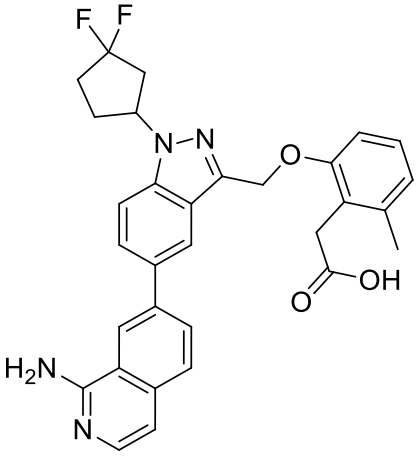
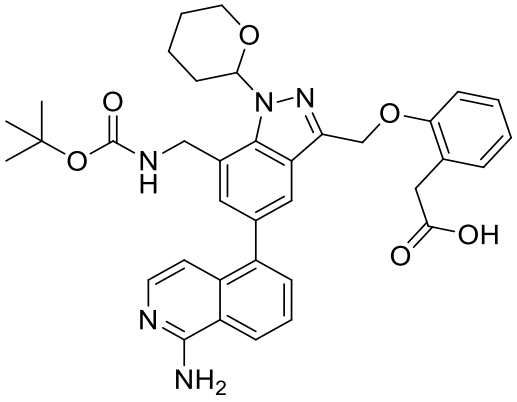
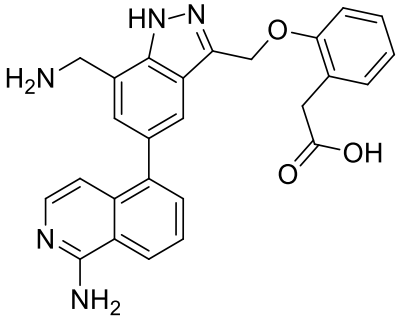
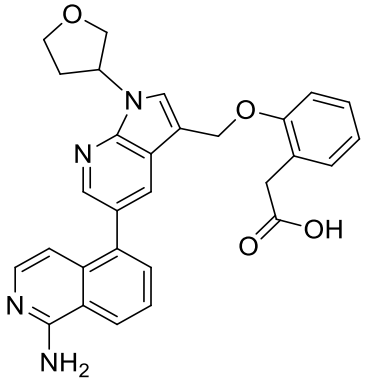
	
	
	
	

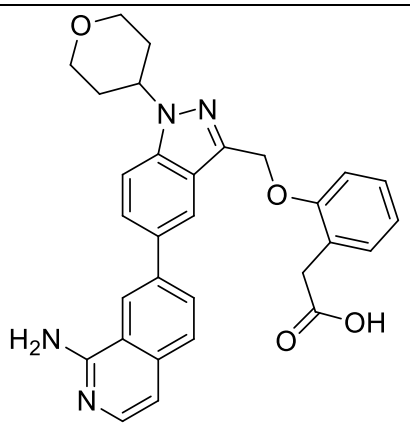
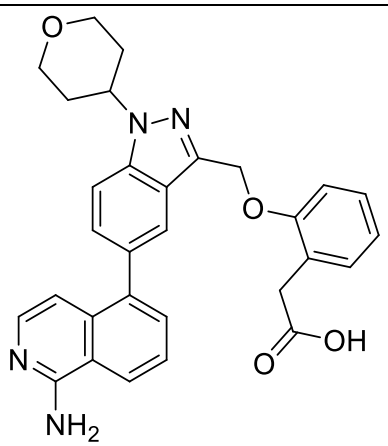
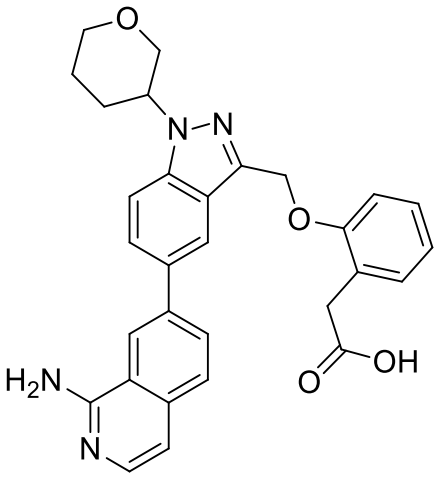
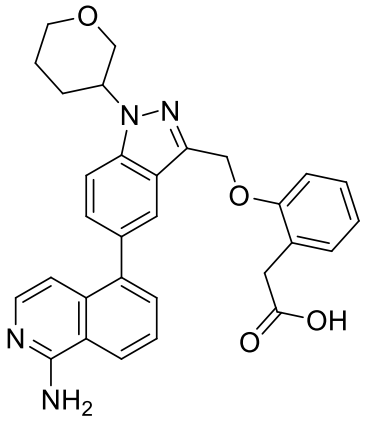
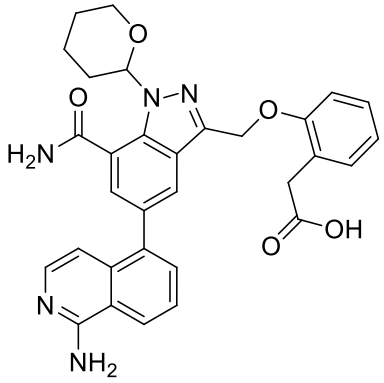
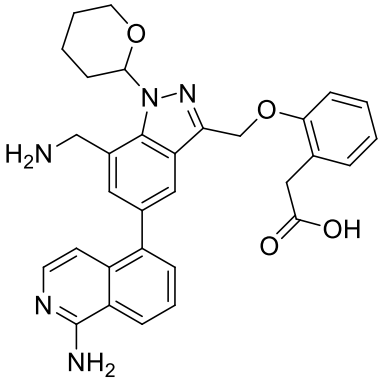
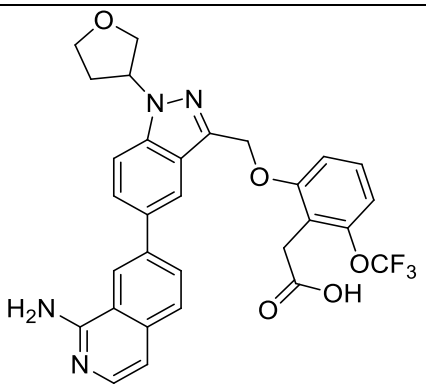
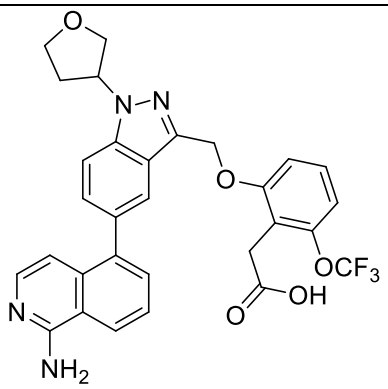
	
	
	
	

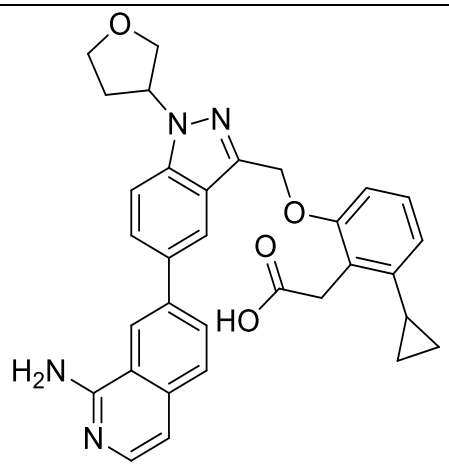
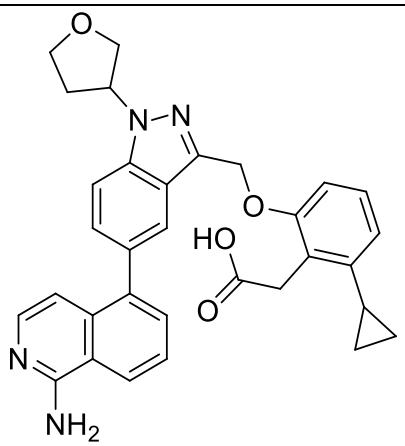
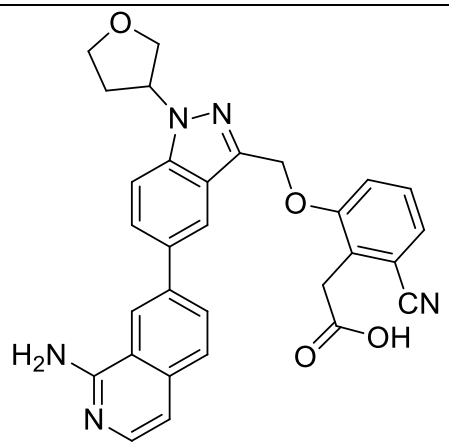
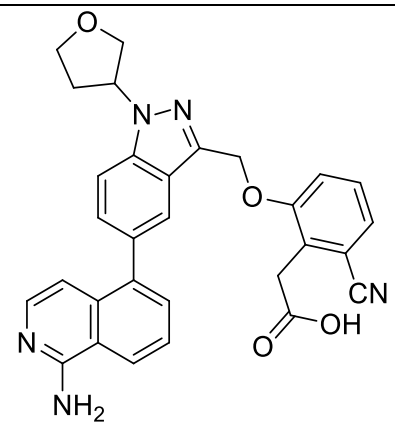
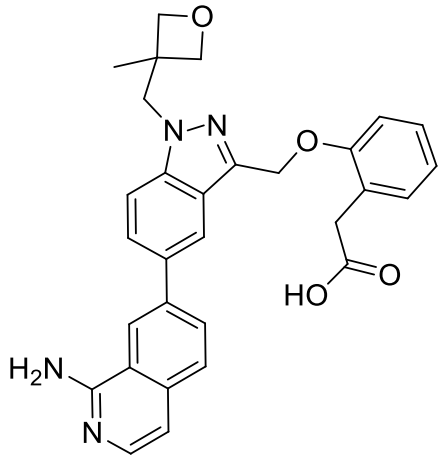
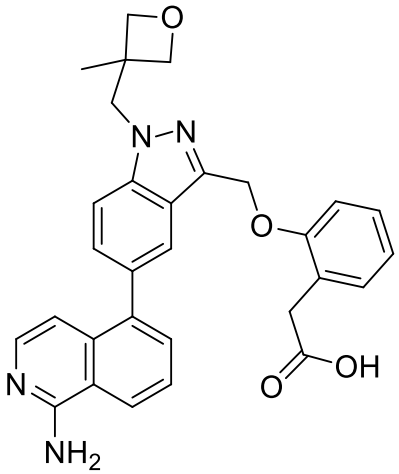
	
	
	
	

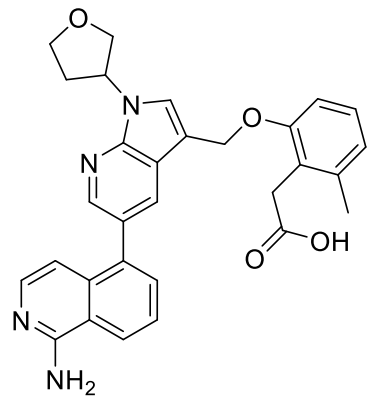
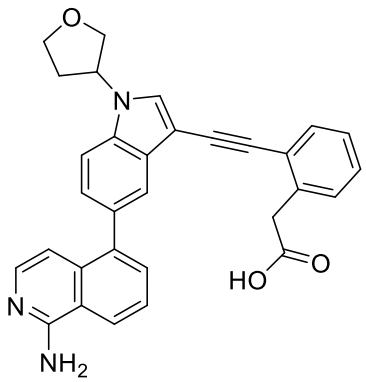
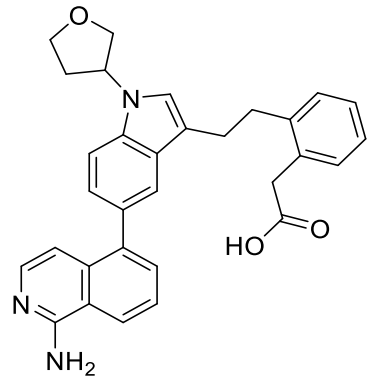
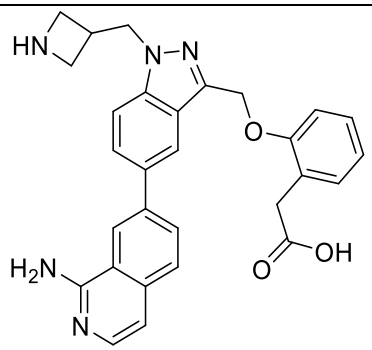
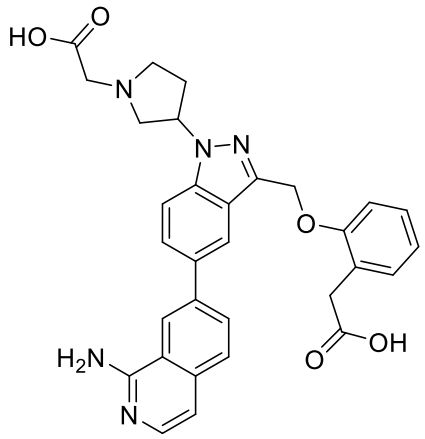
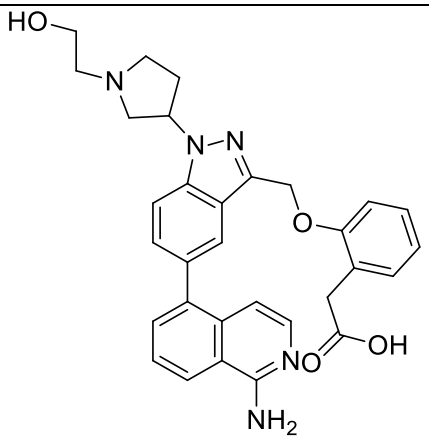
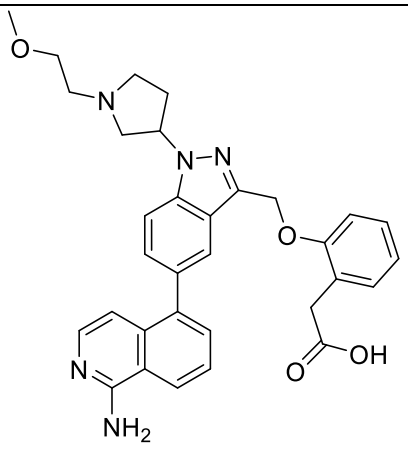
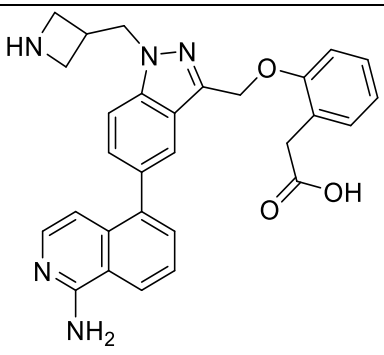
	
	
	
	

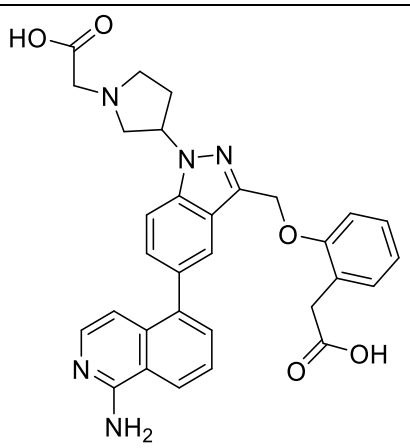
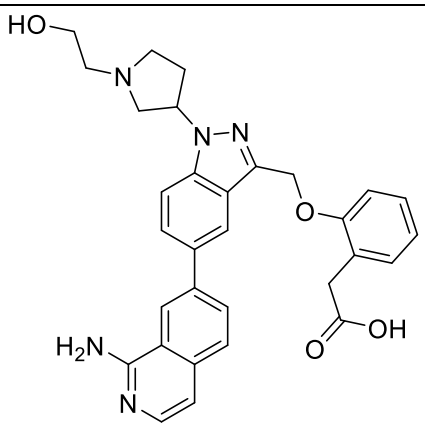
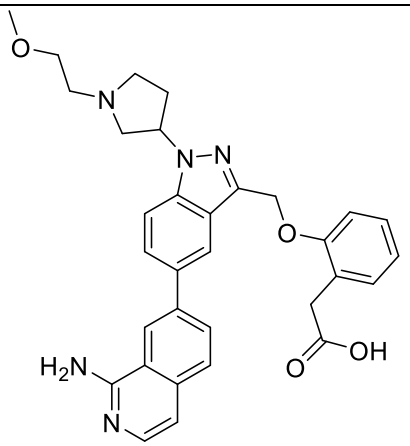
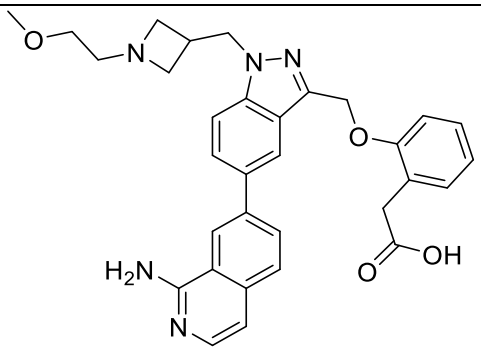
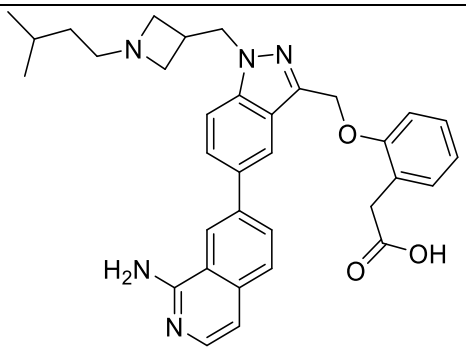
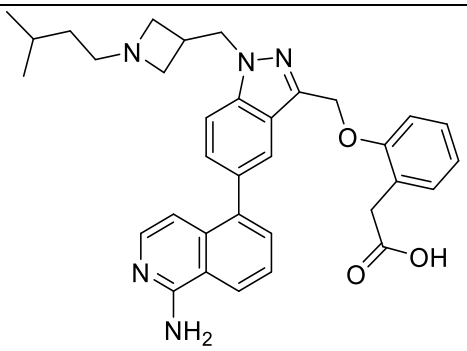
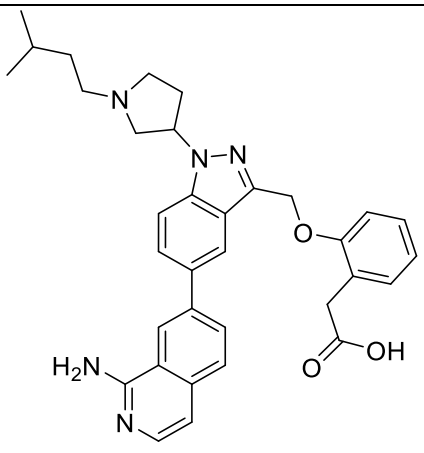
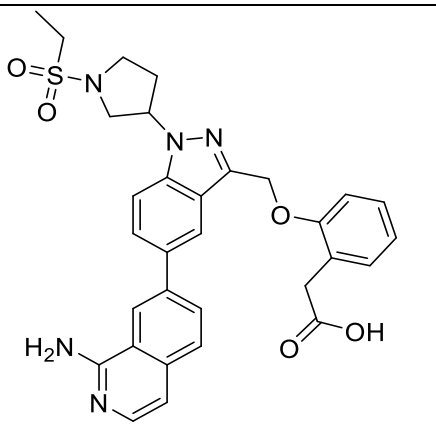
	
	
	
	

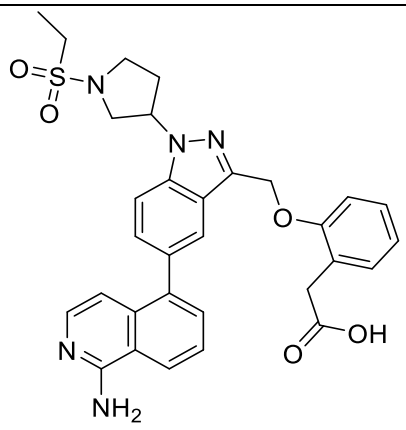
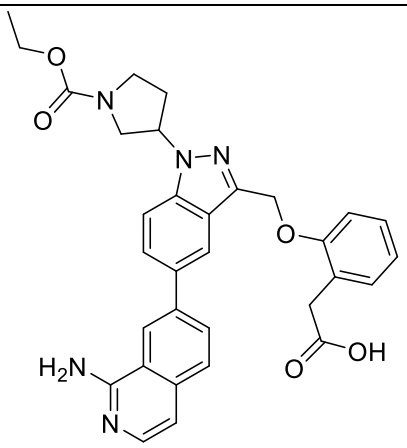
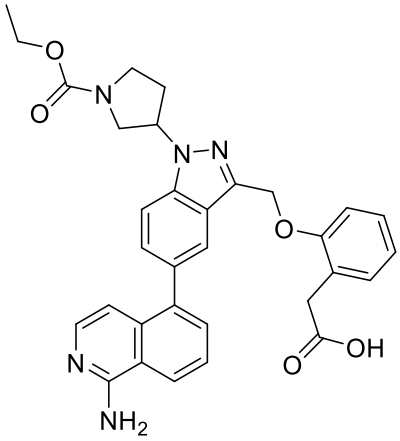
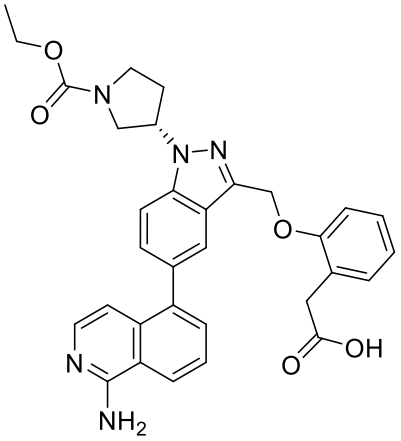
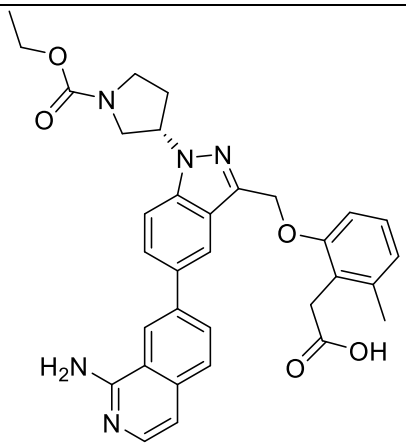
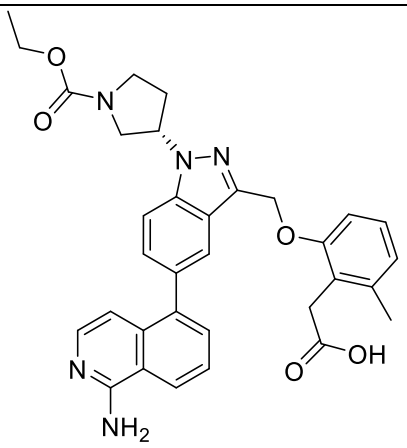
	
	
	
	

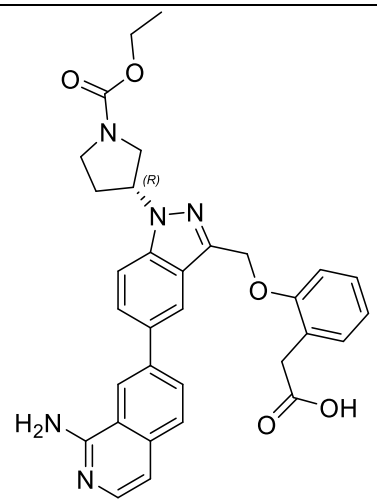
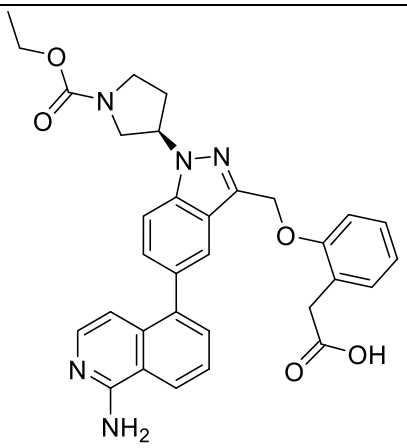
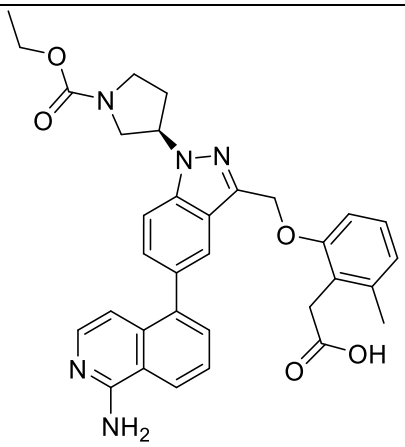
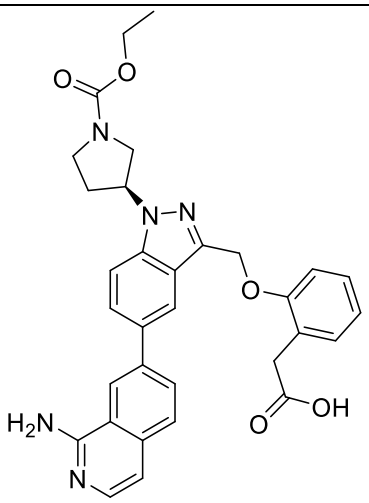
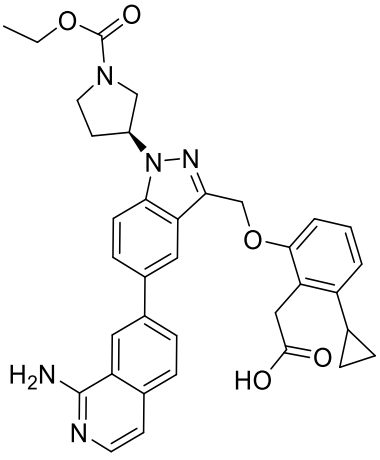
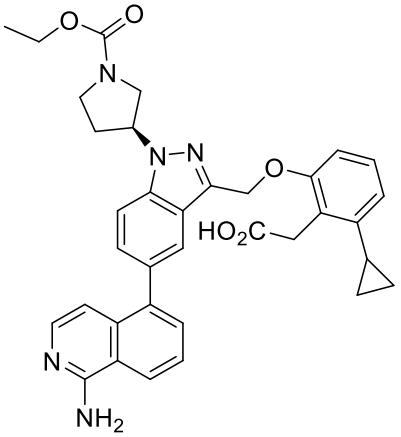
	
	
	
	

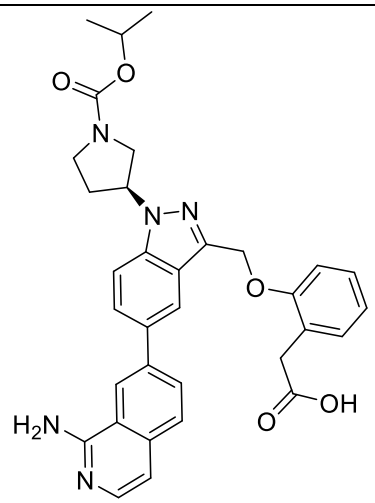
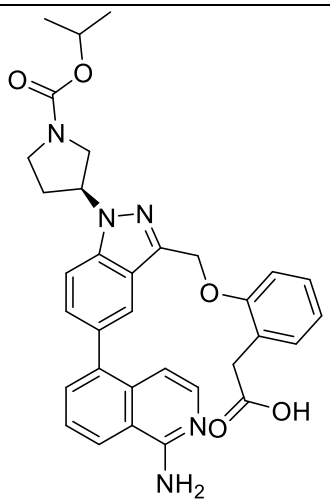
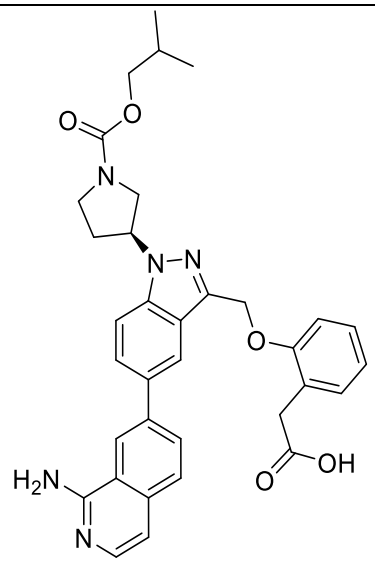
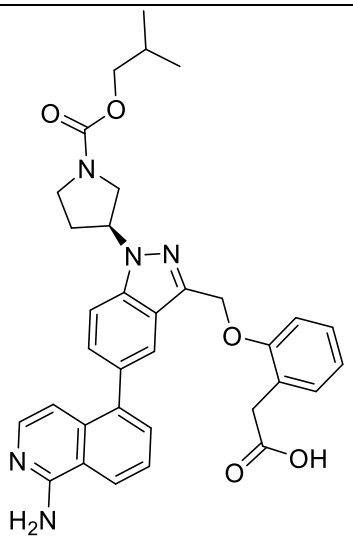
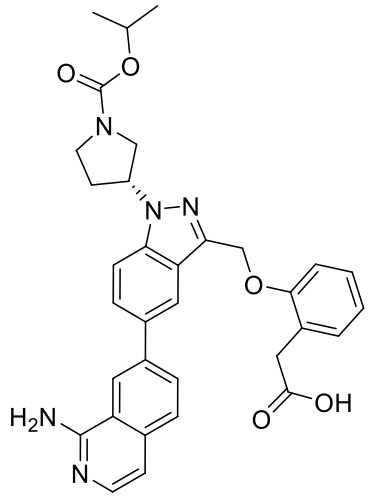
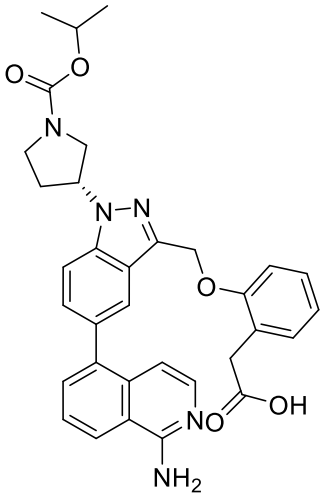
	
	
	

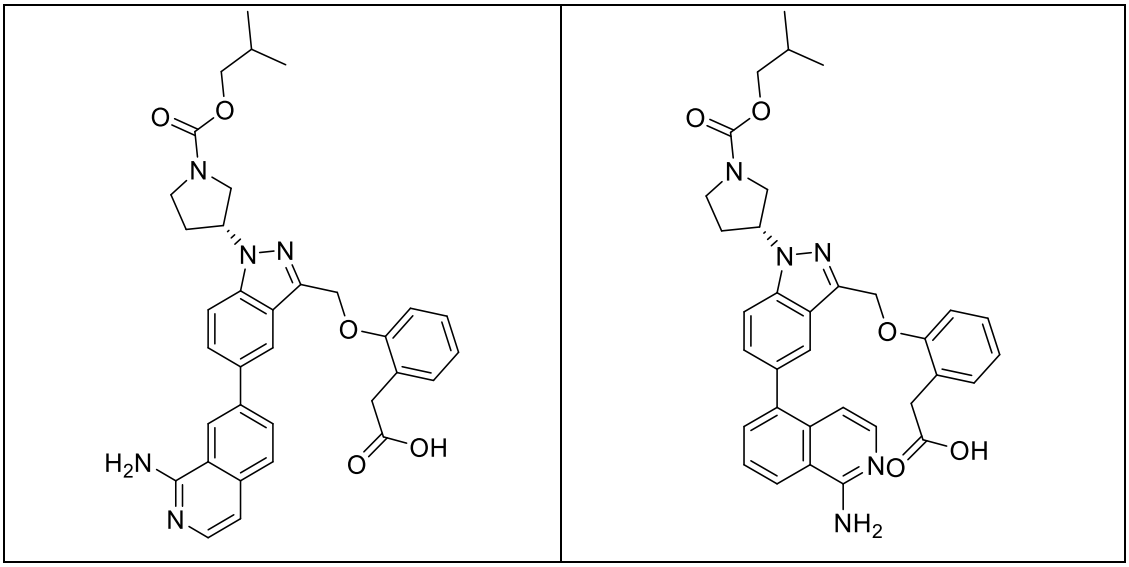
	
	
	
	

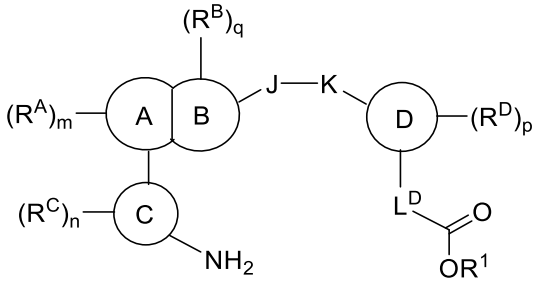
	
	
	



.

83. Un compuesto de la Fórmula (III), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



(III);

en donde:

el anillo A es arileno o heteroarileno;

el anillo B es cicloalquileno, heterocicloalquileno, cicloalquenileno o heterocicloalquenileno;

el anillo A está fusionado al anillo B en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo C es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo A es arilo o heteroarilo;

el anillo D es arilo o heteroarilo;

J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloaquilo)–, o

 ;

K representa un enlace, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)– o –CH(cicloalquilo)–;

en donde al menos uno de J y K es un enlace, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquilo)– o –CH(arilo)–;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–, –CH(alquilo)–, –CH(cicloalquilo)–, $–CHNH_2–$, –CH(NH(alquilo))–, –CH(NH(cicloalquilo))– o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi, (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)OH, $–C(O)NH_2–$, $–C(O)N(alquilo)_2–$, $–CH_2C(O)OH$, $–NO_2$, $–CH_2NH$(alquilo opcionalmente sustituido), $–CH_2N$(Boc), $–CH_2N$(Boc)(alquilo opcionalmente sustituido), $–CH_2NH$((cicloalquil)alquilo), $–CH_2N$(alquil)(cicloalquilo), $–CH_2N$(alquil)((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo), –NH((heterocicloalquil)alquilo), $–N(alquilo)_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo, –N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), $–CH_2O$(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido), –C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo) o $–CH_2N(alquilo)_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, $–CH_2C(O)OH$, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(cicloalquilo), –C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo), $-S(O)_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo o tosilo, o es alquilo, arilo,

heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido; o dos apariciones adyacentes de R^B, tomadas junto con los átomos intermedios, forman un anillo aromático; o dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^C, independientemente para cada aparición, representa H, halo, -OH, ciano o amino, o es alcoxi, haloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, $–NH_2$, -NH(Ac), -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -NH(CO)(alquilo), $–CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)(alquilo)$, $–C(O)NH_2$, –C(O)OH o –NHC(O)O(alquilo), o es alquilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

cada uno de m, n, p y q es independientemente 0, 1 o 2.

84. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 83, en donde el anillo (B) es cicloalquileno o heterocicloalquileno.

85. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 83 u 84, en donde:

el anillo (A) es arileno;

el anillo (B) es cicloalquileno;

el anillo (A) está fusionado al anillo (B) en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo (C) es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo (A) es arilo;

el anillo (D) es arilo;

J representa –O–;

K representa un enlace;

L^D representa $–CH_2–$;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, alquilo, arilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

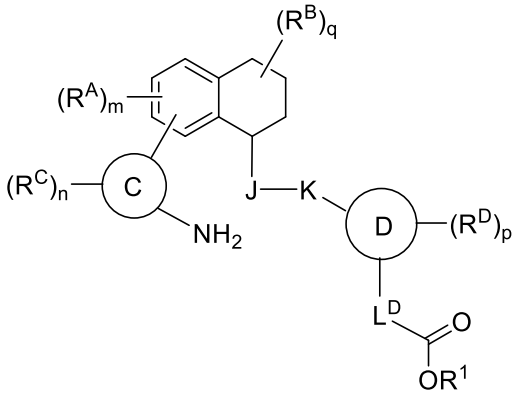
R^B, independientemente para cada aparición, representa H, o dos apariciones adyacentes de R^B, tomadas junto con los átomos intermedios, forman un anillo aromático; o dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espiroheterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^C representa H;

R^D representa H o alquilo opcionalmente sustituido;

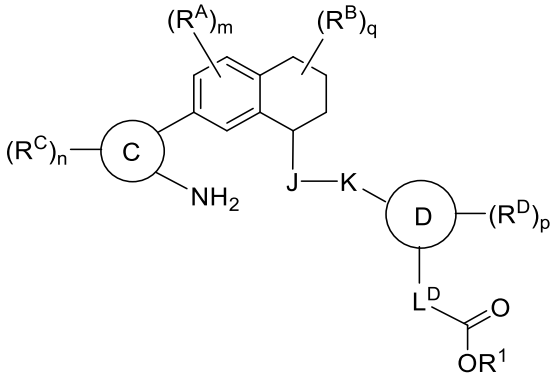
R^1 representa H.

86. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-85, que tiene la estructura de la Fórmula (IIIa):



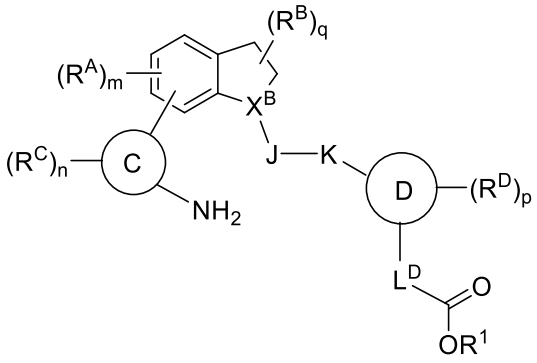
(IIIa).

87. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-86, que tiene la estructura de la Fórmula (IIIa-1):



(IIIa-1).

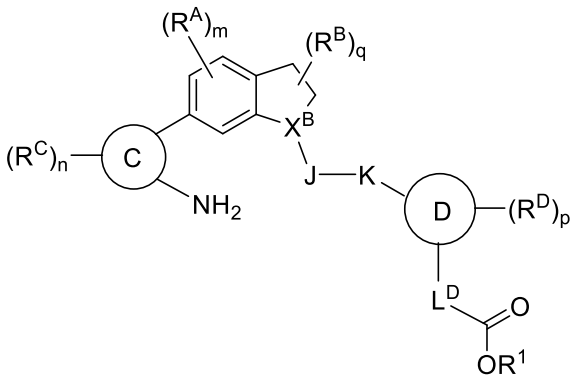
88. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-85, que tiene la estructura de la Fórmula (IIIb):



(IIIb);

en donde X^B representa CH o N.

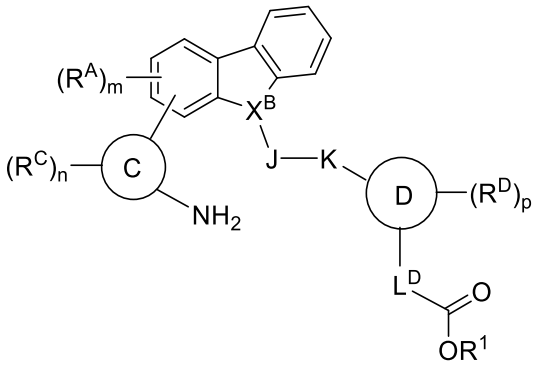
89. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 88, que tiene la estructura de la Fórmula (IIIb-1):



(IIIb-1);

en donde X^B representa CH o N.

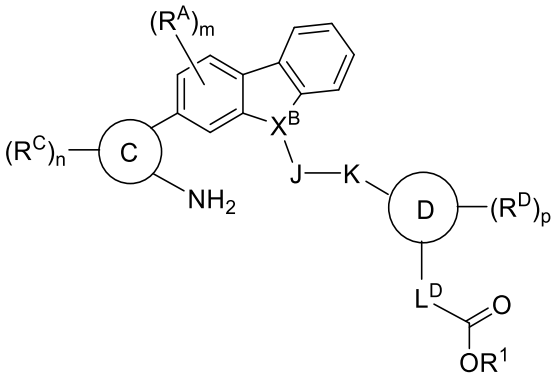
90. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-85, que tiene la estructura de la Fórmula (IIIc):



(IIIc);

en donde X^B representa CH o N.

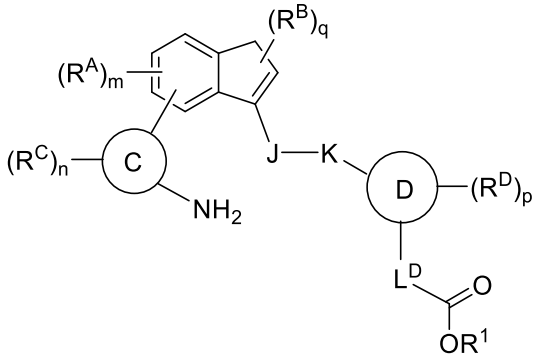
91. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 90, que tiene la estructura de la Fórmula (IIIc-1):



(IIIc-1);

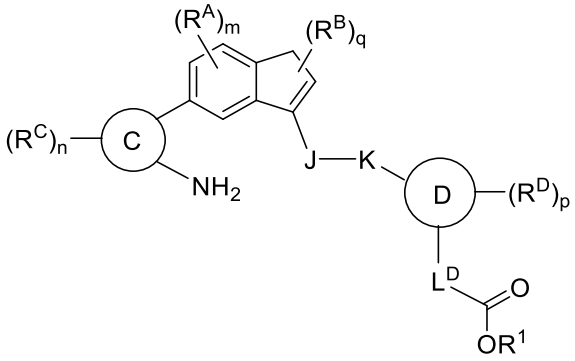
en donde X^B representa CH o N.

92. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-85, que tiene la estructura de la Fórmula (IIId):



(IIId).

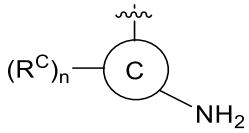
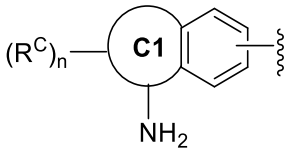
93. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 92, que tiene la estructura de la Fórmula (IIId-1):

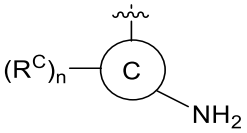
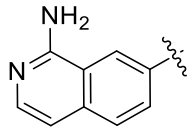
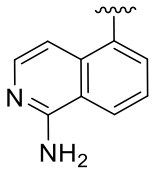


(IIId-1).

94. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-93, en donde el anillo  es un sistema de anillos bicíclicos, donde el anillo unido al anillo  es arilo.

95. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-94,

en donde  representa  , en donde el anillo  representa heteroarilo.

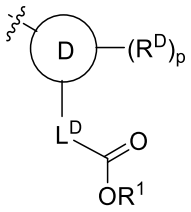
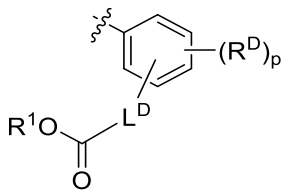
96. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-95, en donde  representa  o  .

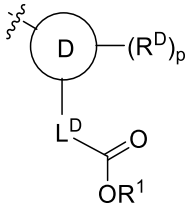
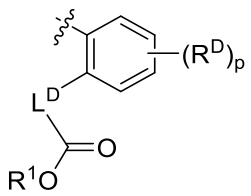
97. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-96, en donde R^C representa H.

98. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-84 y 86-97, en donde J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)–, o  .

99. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-98, en donde –J–K– representa –O–.

100. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-99, en donde el anillo  es arilo.

101. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-100, en donde  representa  .

102. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-101, en donde  representa  .

103. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 83, en donde el anillo  es

heteroarilo bicíclico.

104. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-103, en donde R^1 es H.

105. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-104, en donde L^D representa $–CH_2–$.

106. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-105, en donde R^D, independientemente para cada aparición, representa H o alquilo.

107. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-106, en donde dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido.

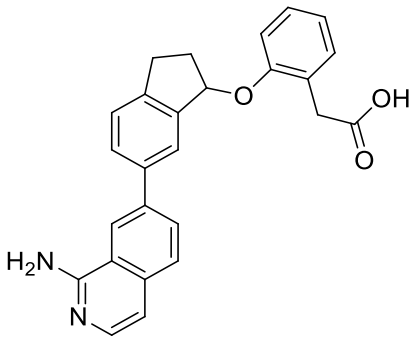
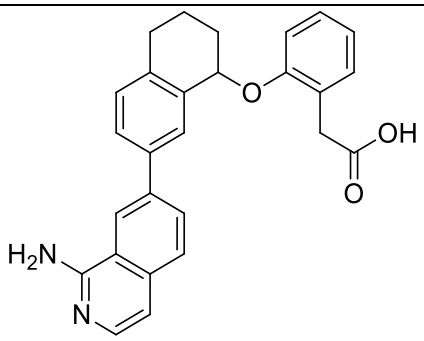
108. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-107, en donde dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo sustituido.

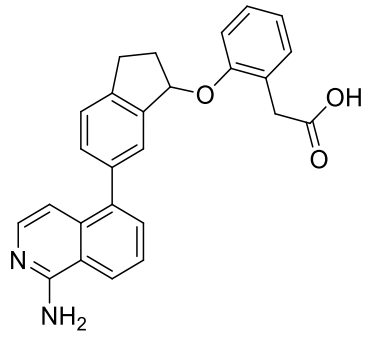
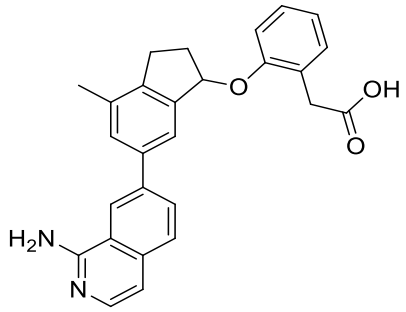
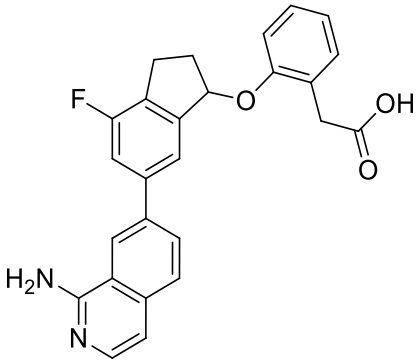
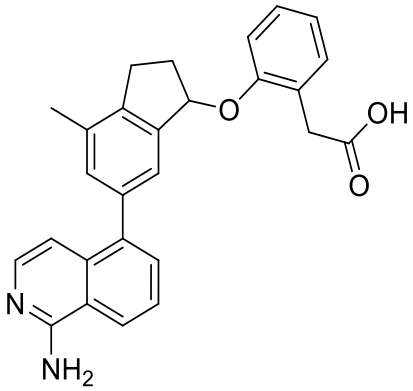
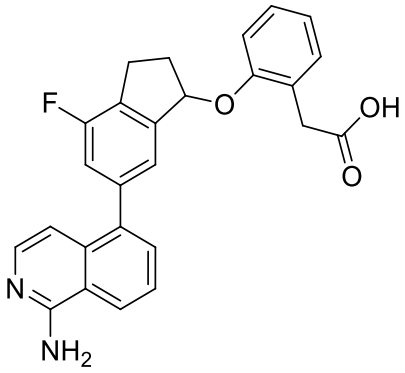
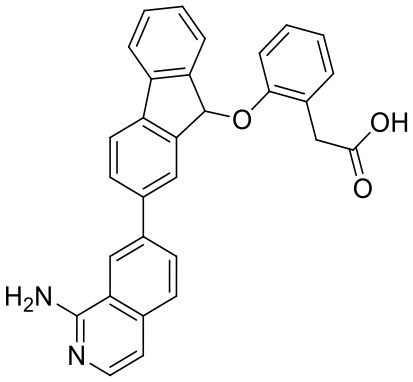
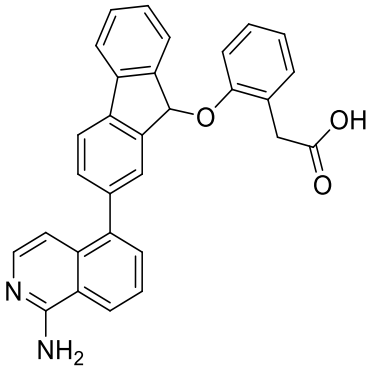
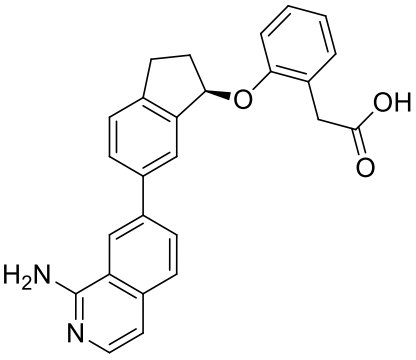
109. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-108, en donde R^B representa H.

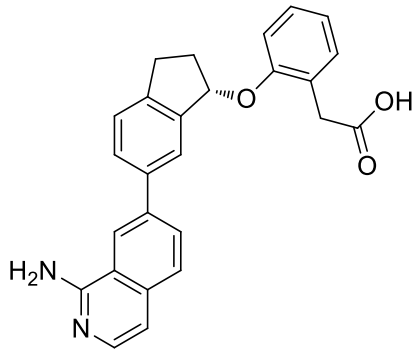
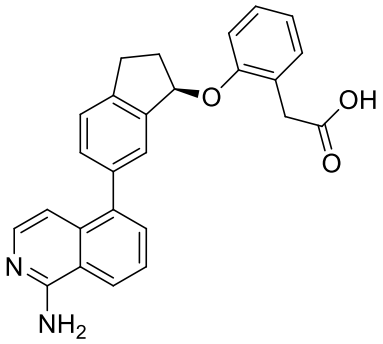
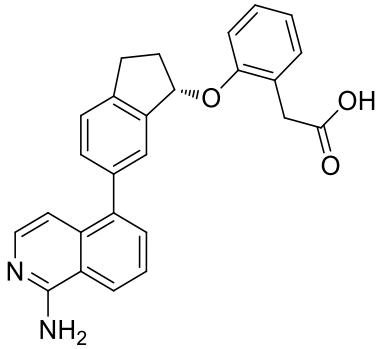
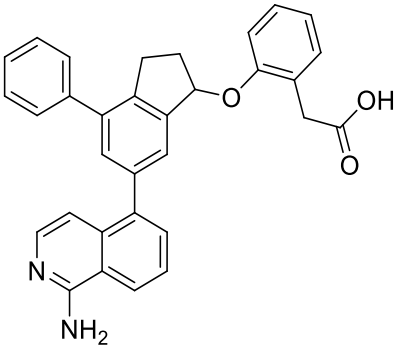
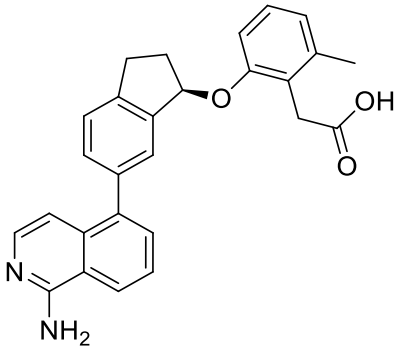
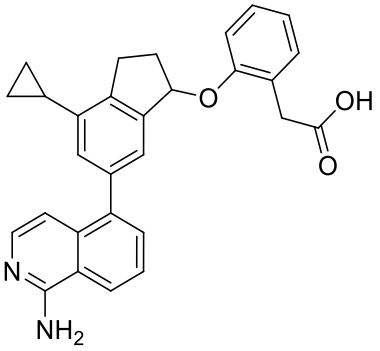
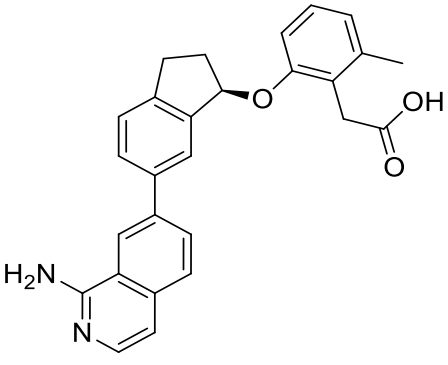
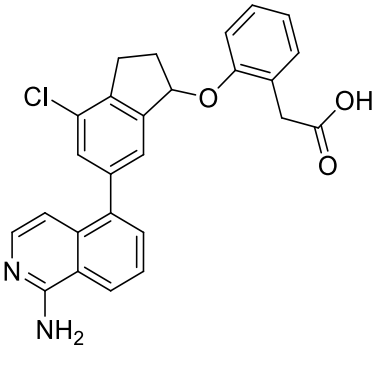
110. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-109, en donde R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo.

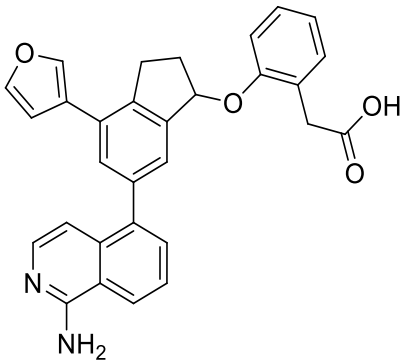
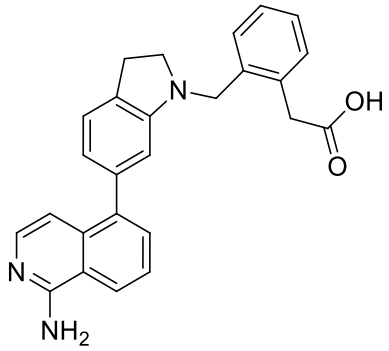
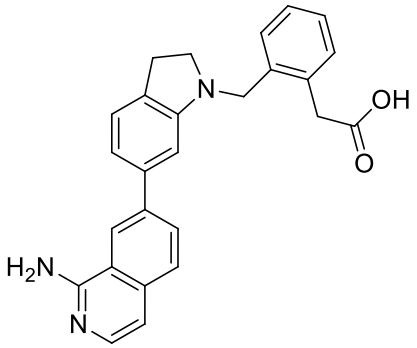
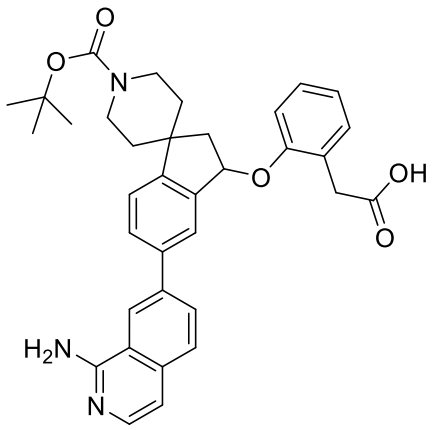
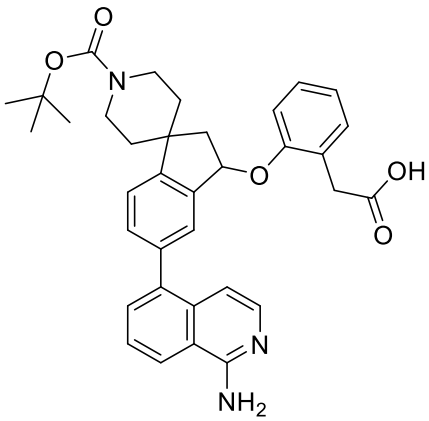
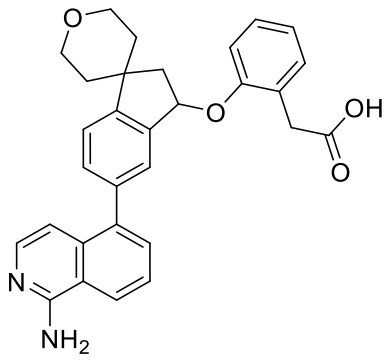
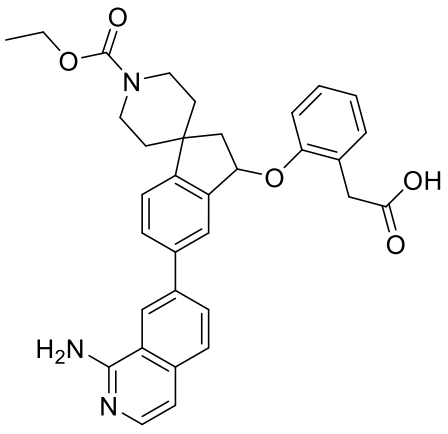
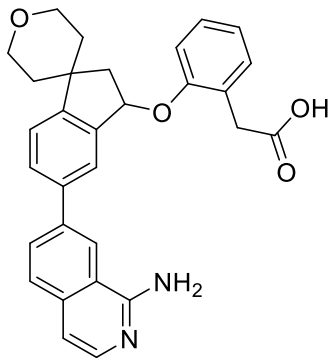
111. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 83-110, en donde R^A representa H.

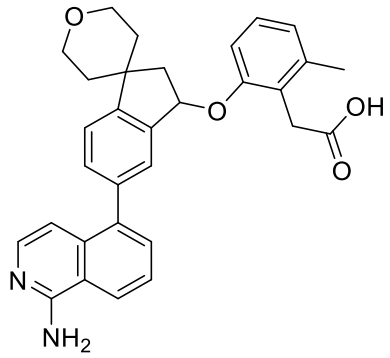
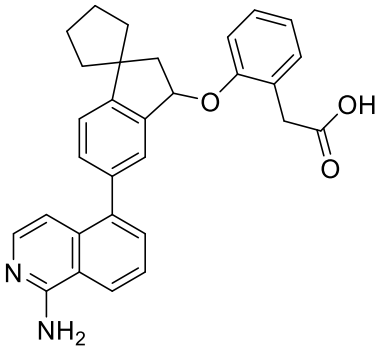
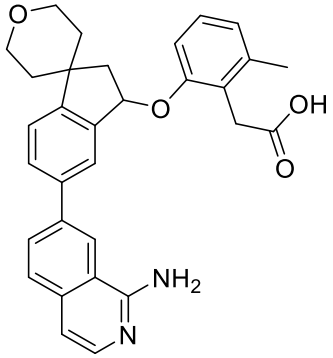
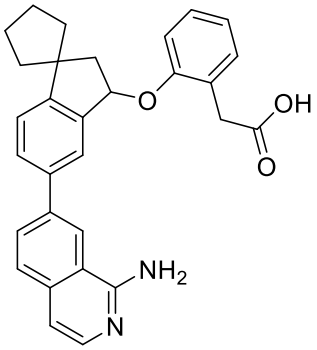
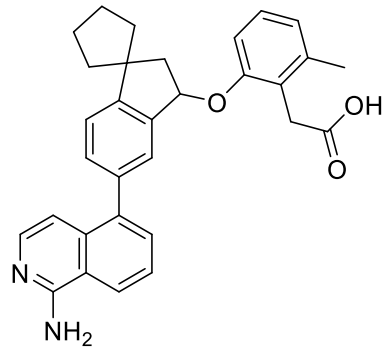
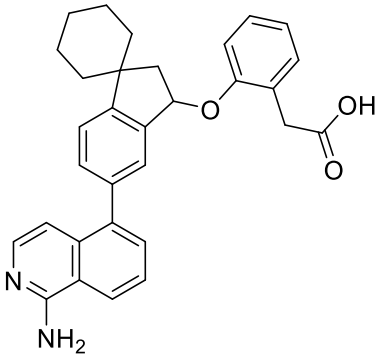
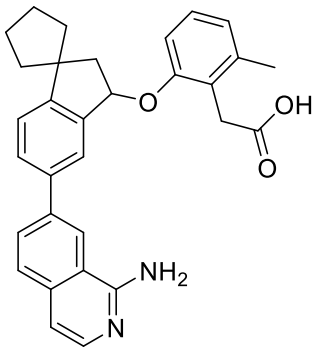
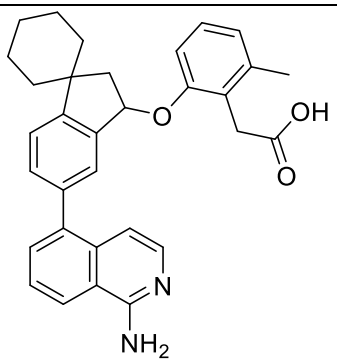
112. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 83, seleccionado de la siguiente tabla:

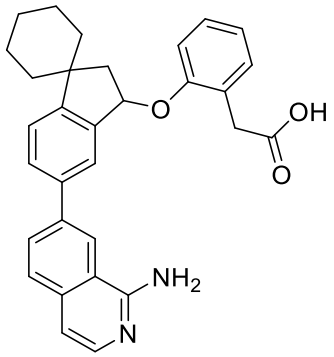
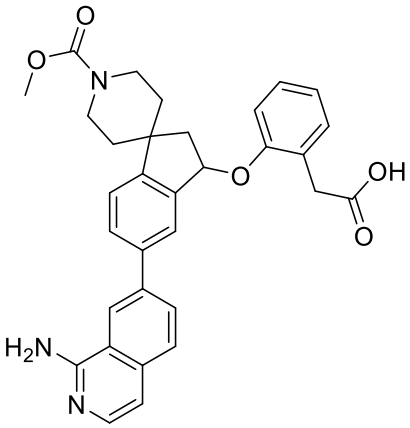
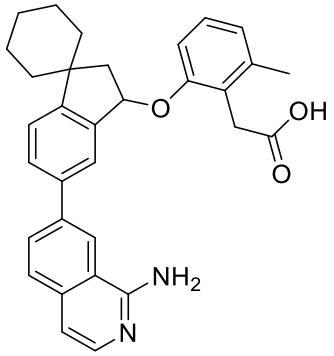
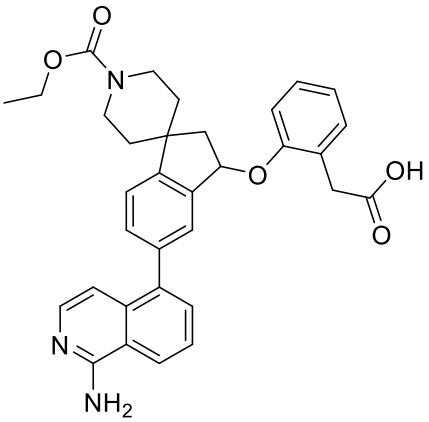
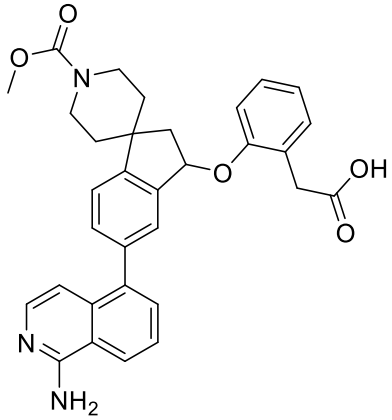
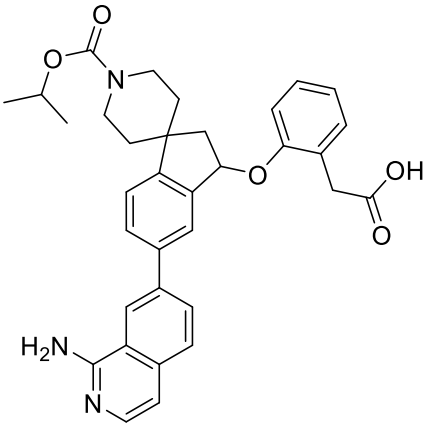
	

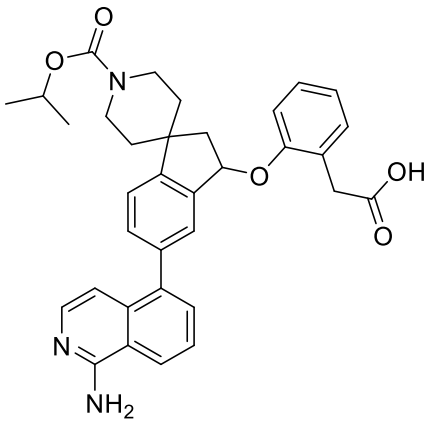
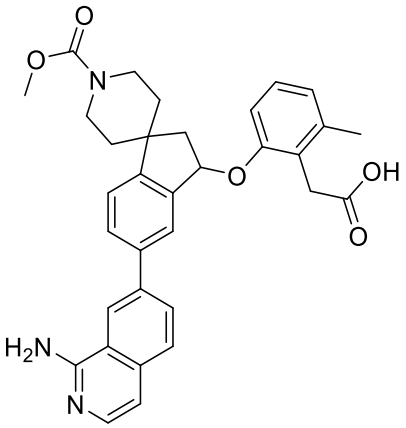
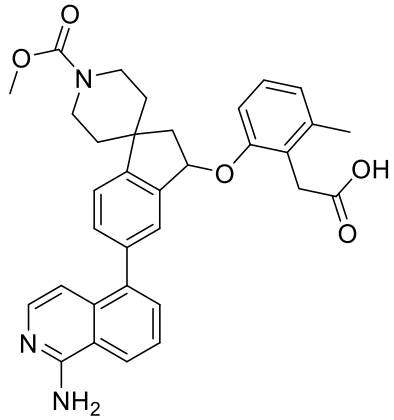
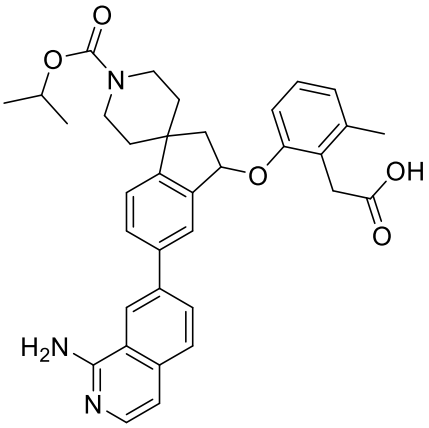
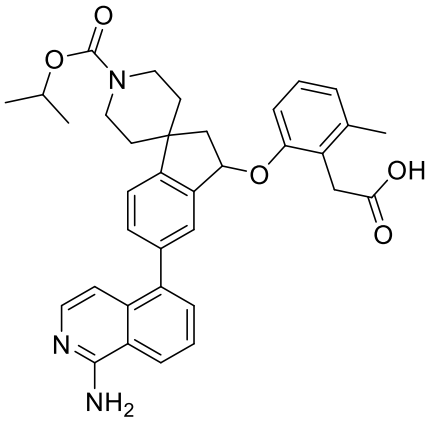
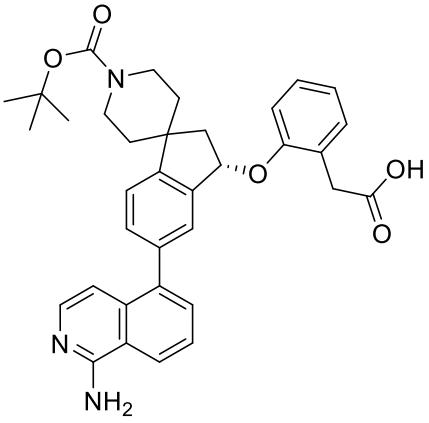
	
	
	
	

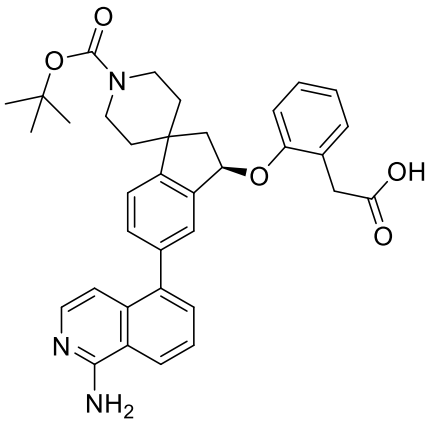
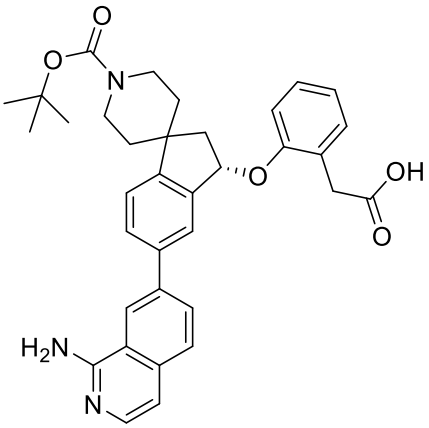
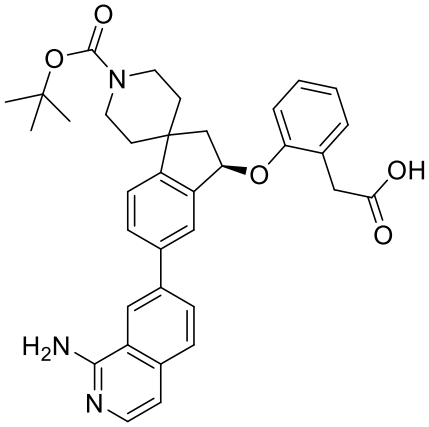
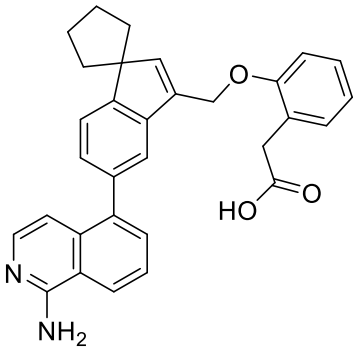
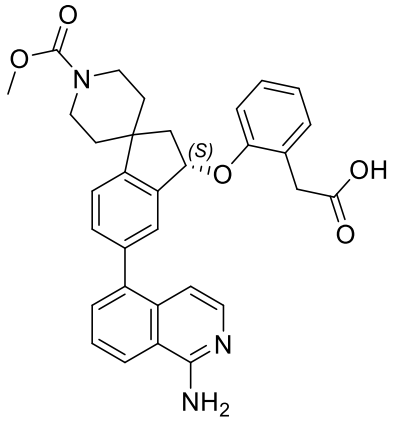
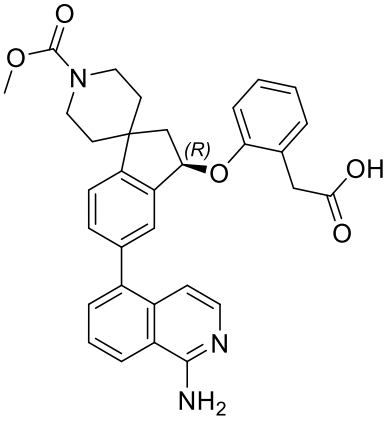
	
	
	
	

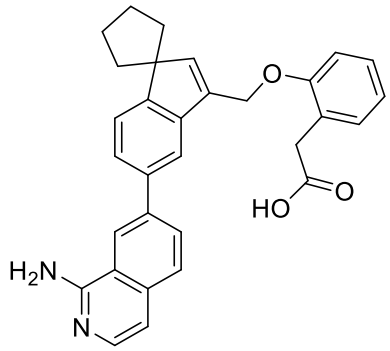
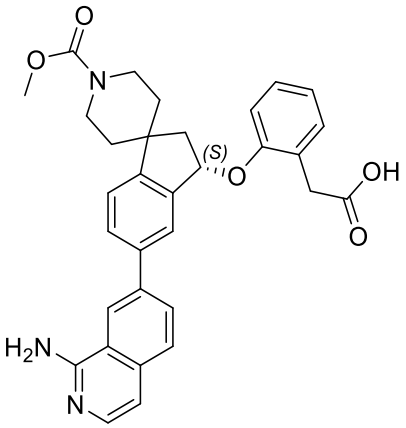
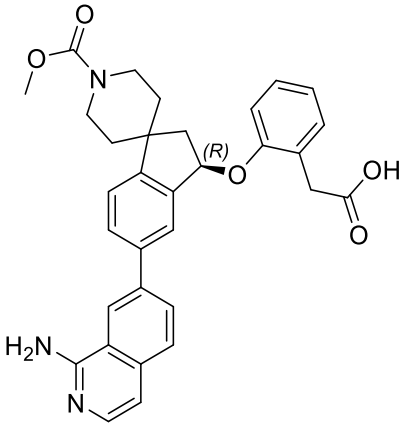
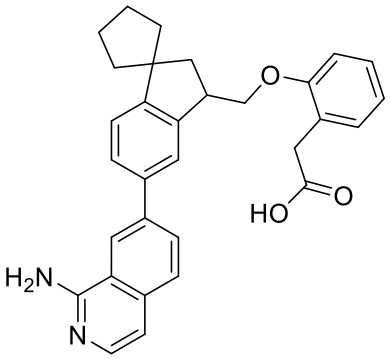
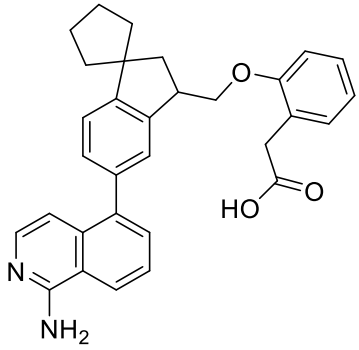
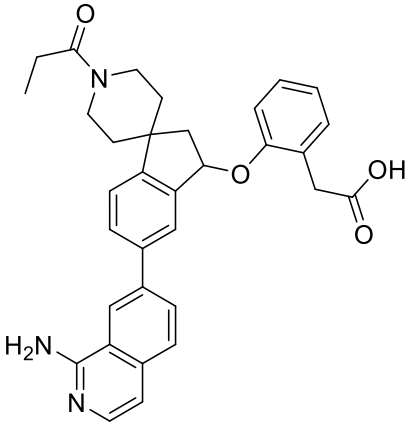
	
	
	
	

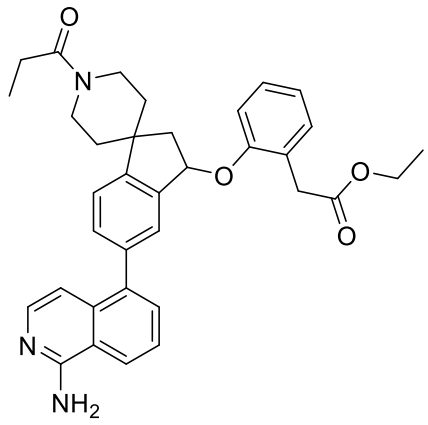
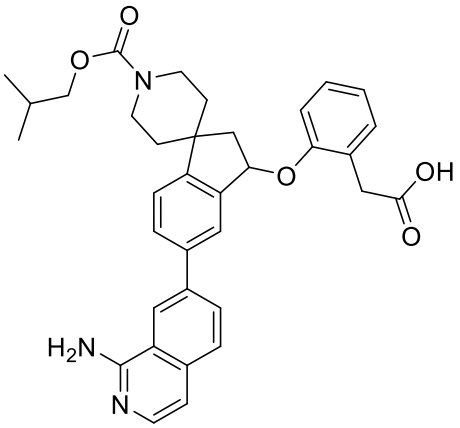
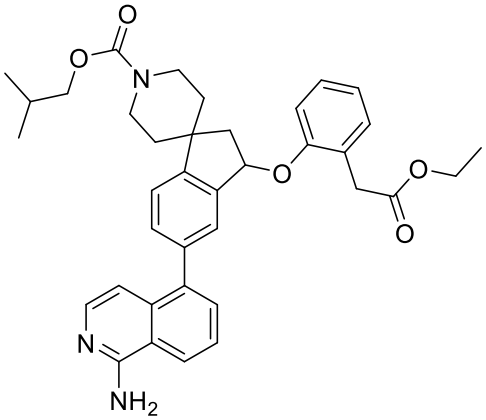
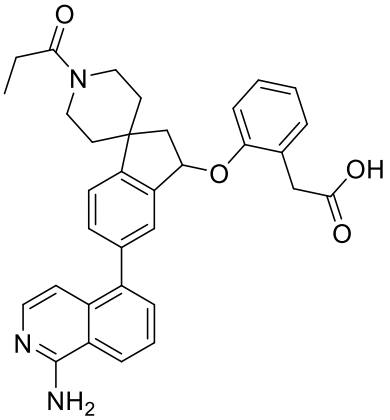
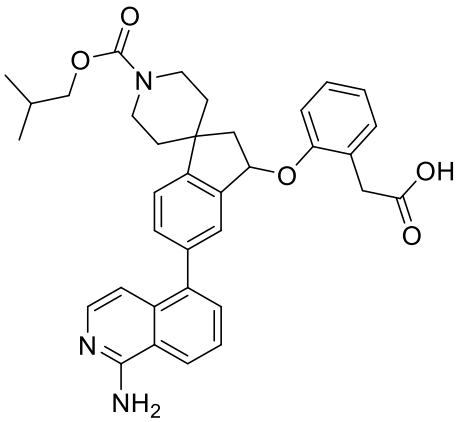
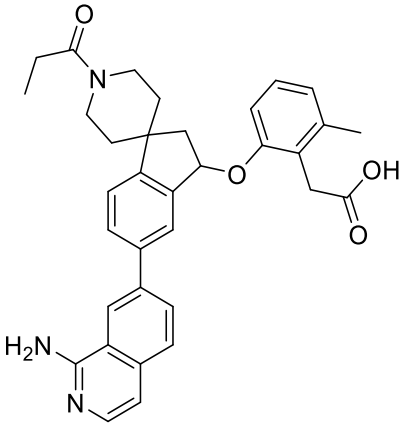
	
	
	
	

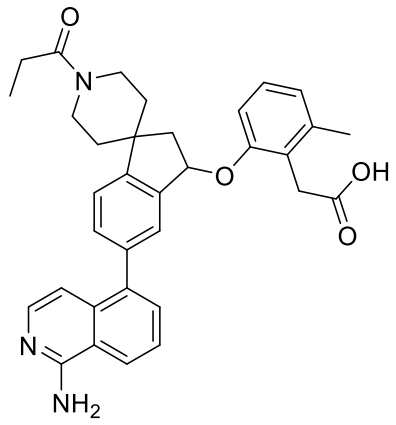
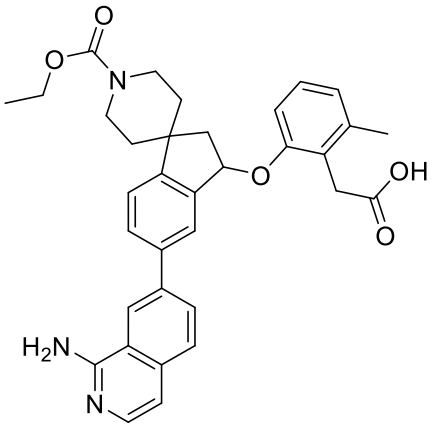
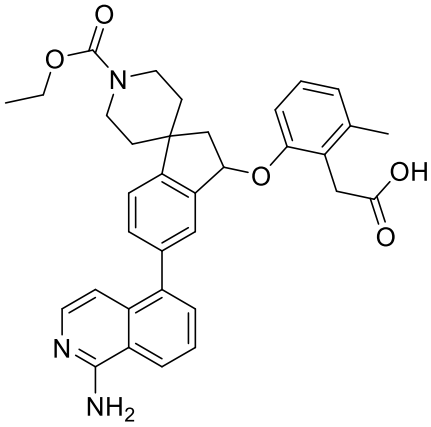
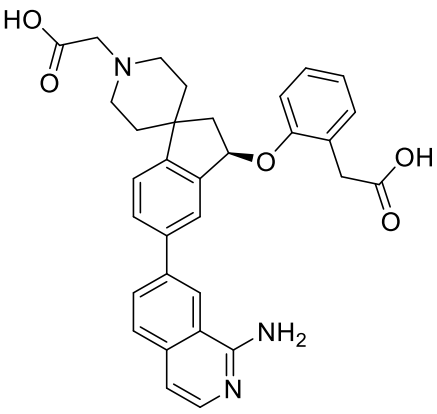
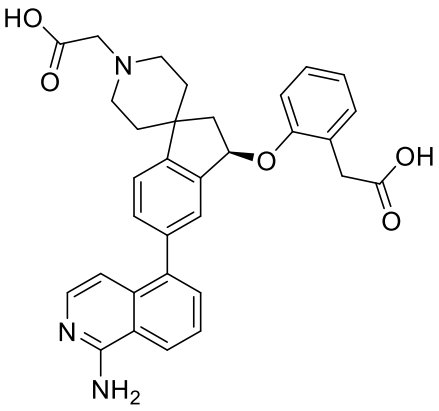
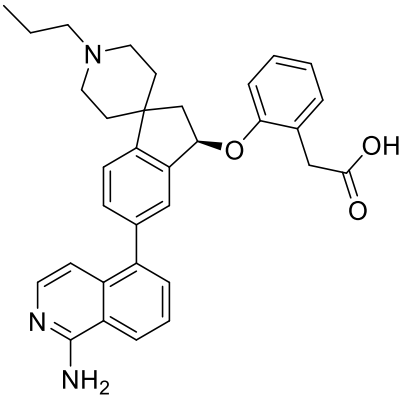
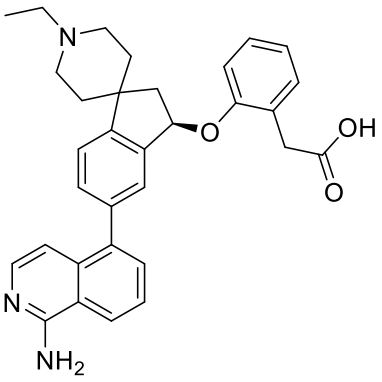
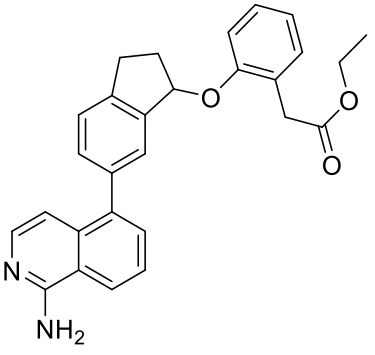
	
	
	

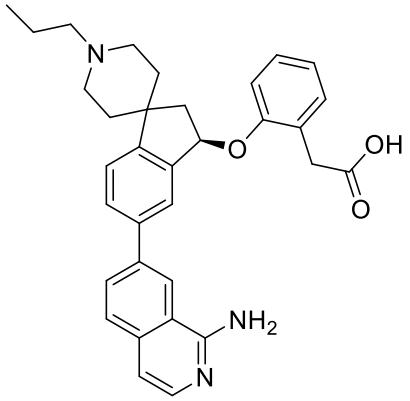
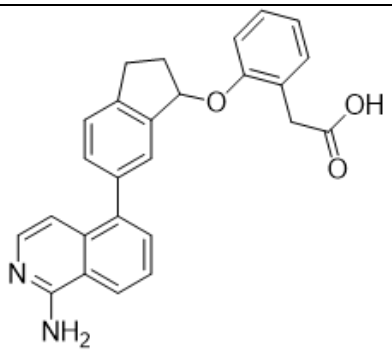
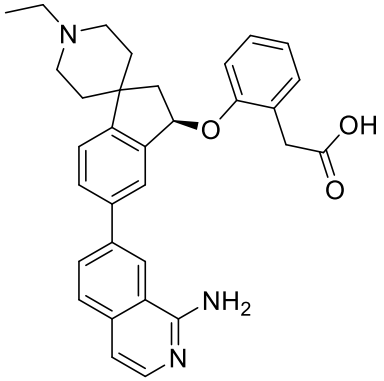
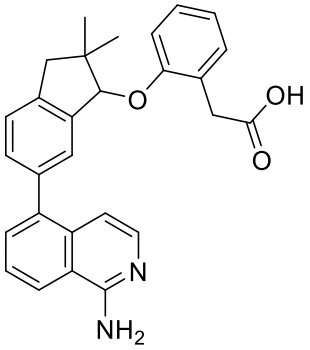
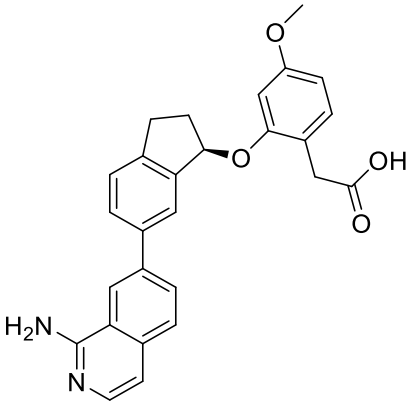
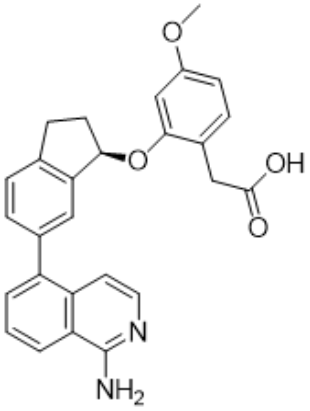
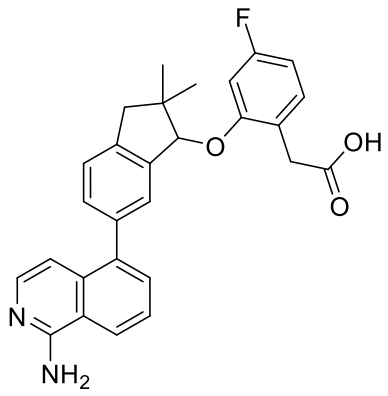
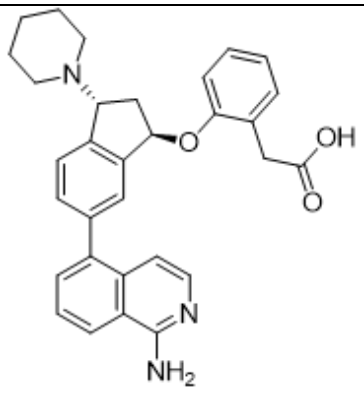
	
	
	

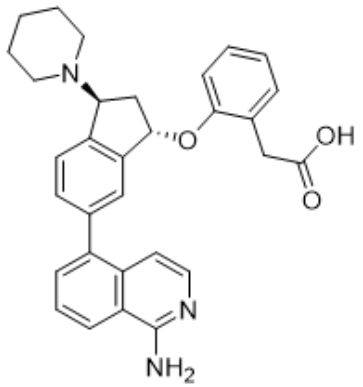
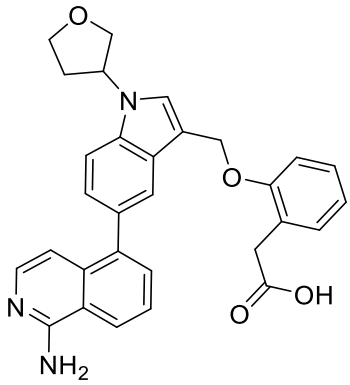
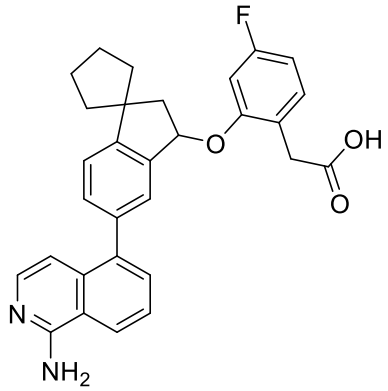
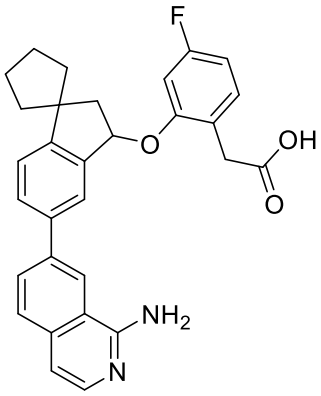
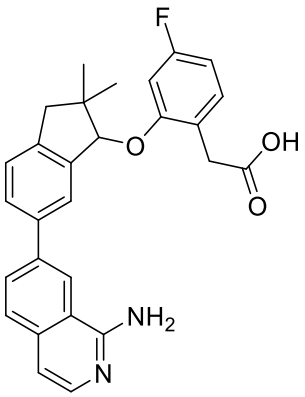
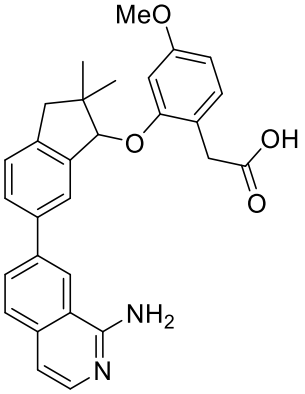
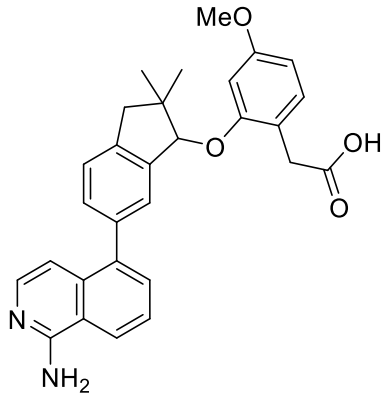
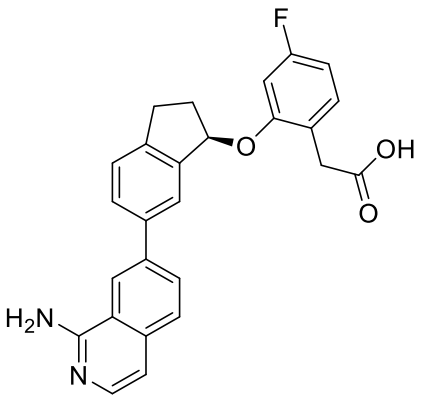
	
	
	

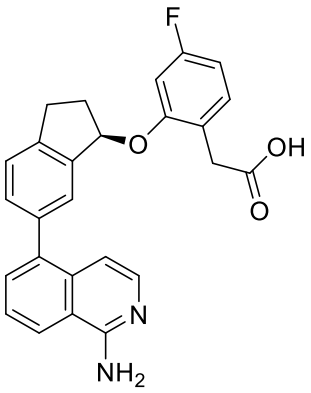
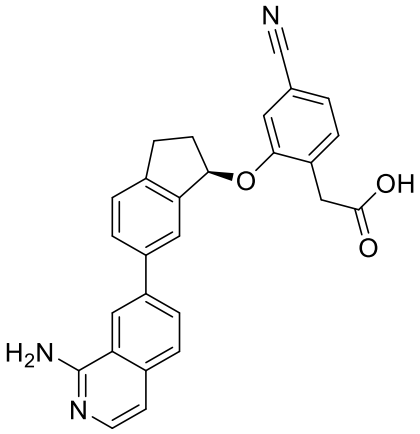
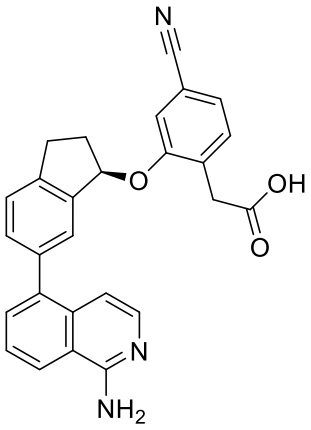
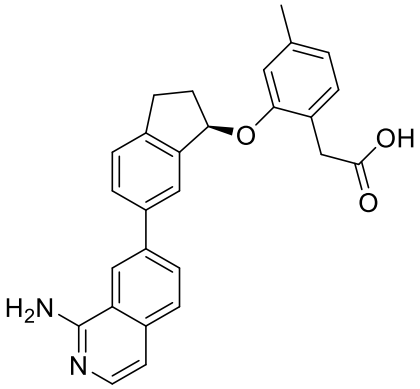
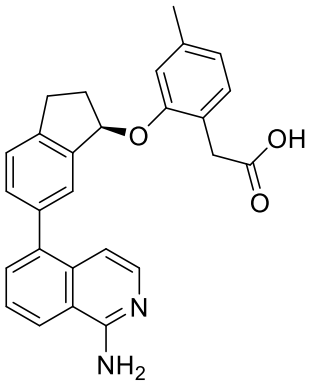
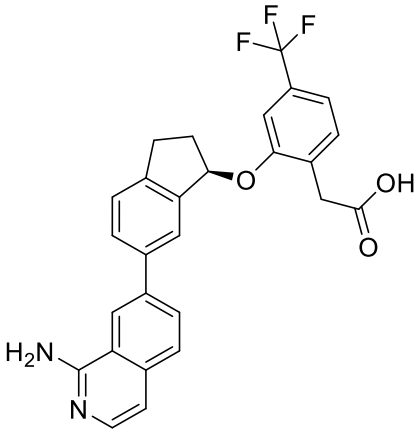
	
	
	

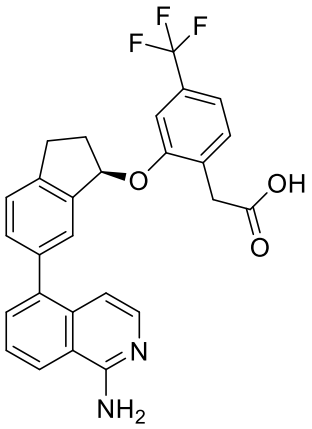
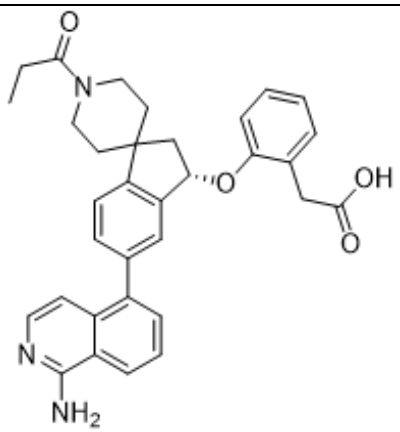
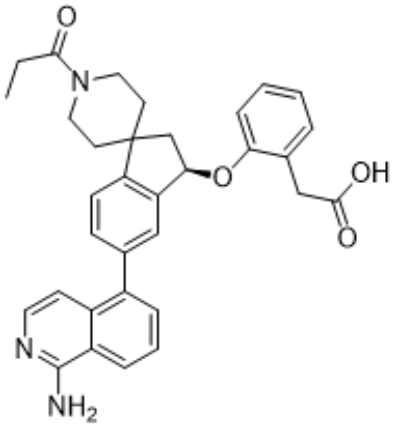
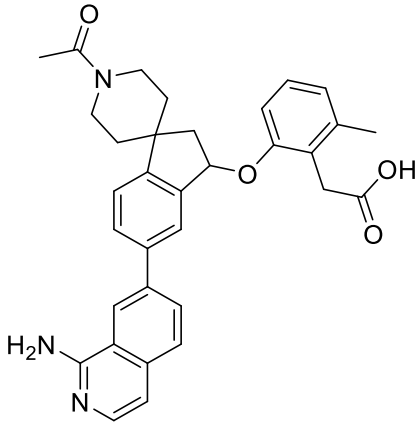
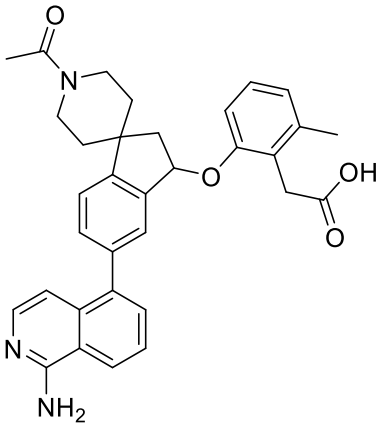
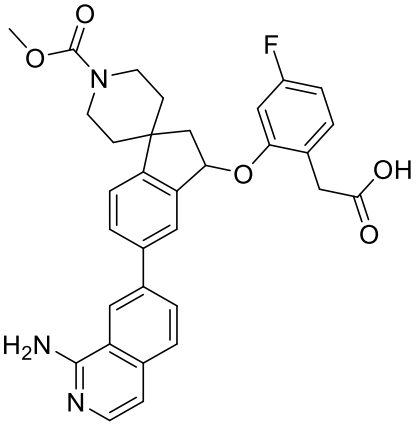
	
	
	

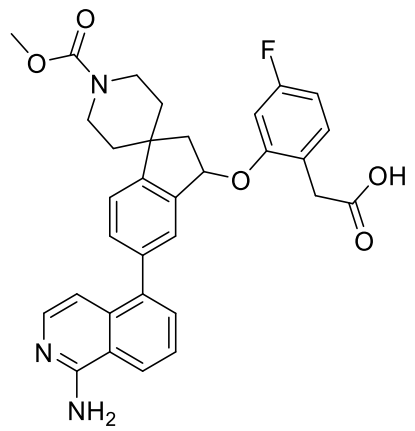
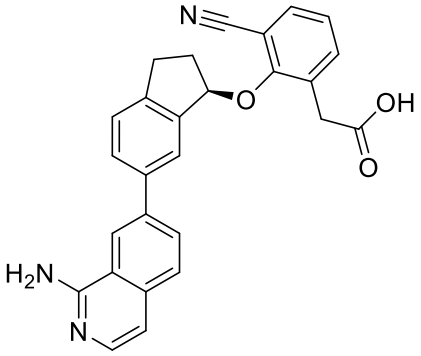
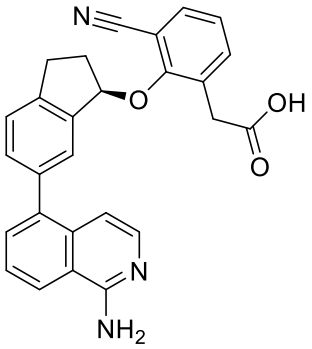
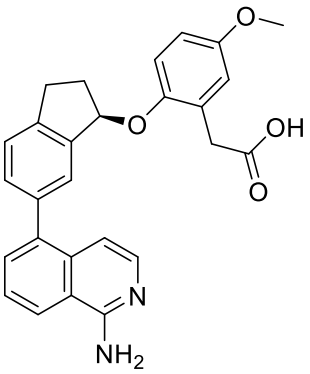
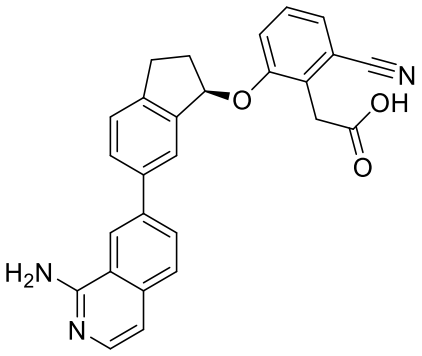
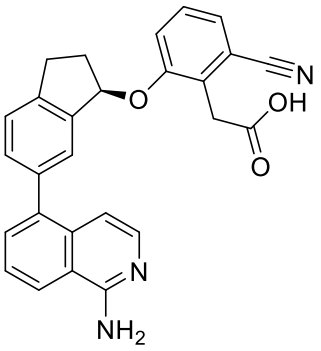
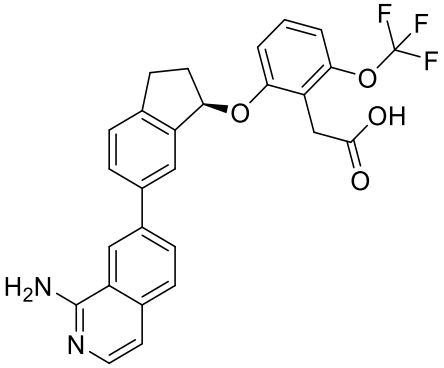
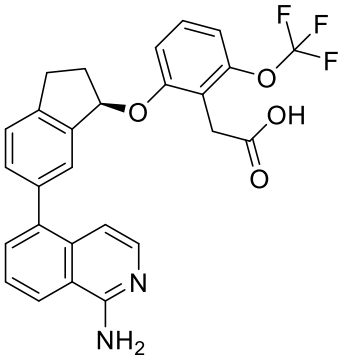
	
	
	
	

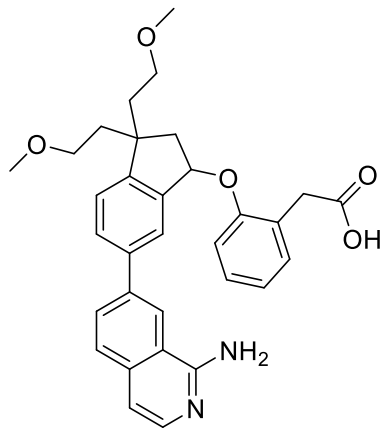
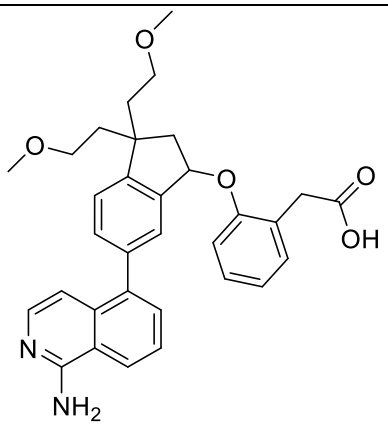
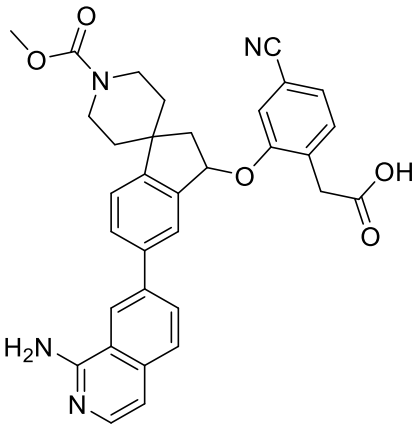
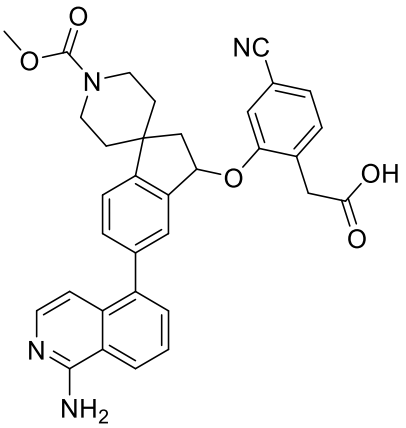
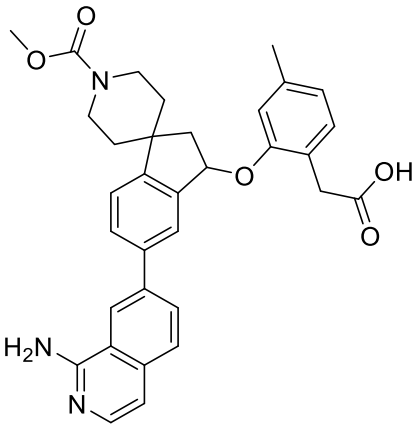
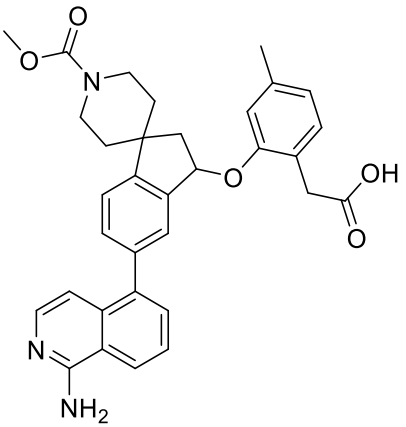
	
	
	
	

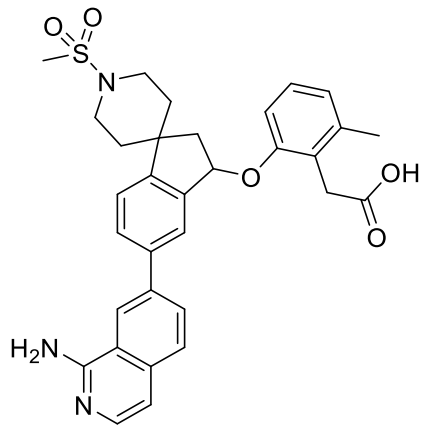
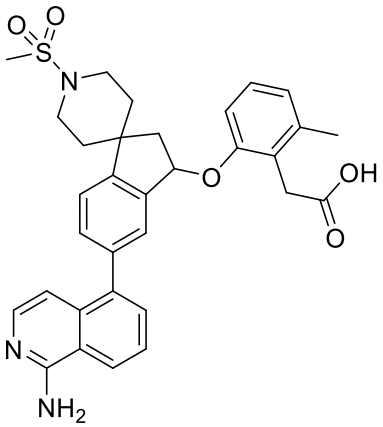
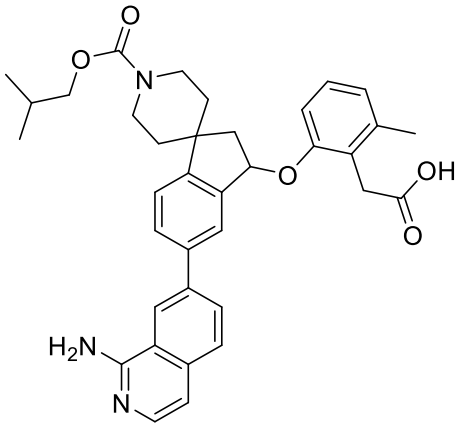
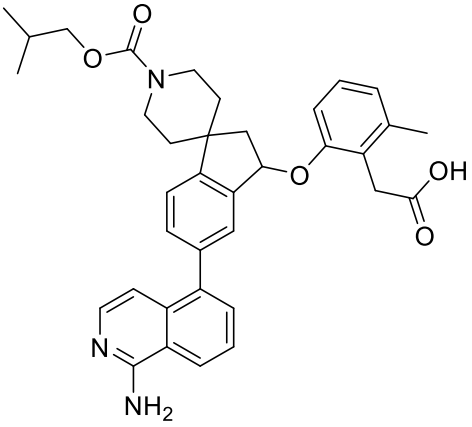
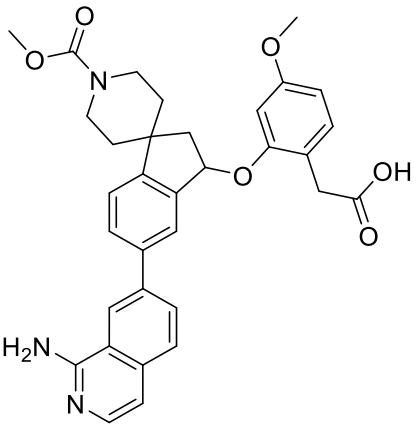
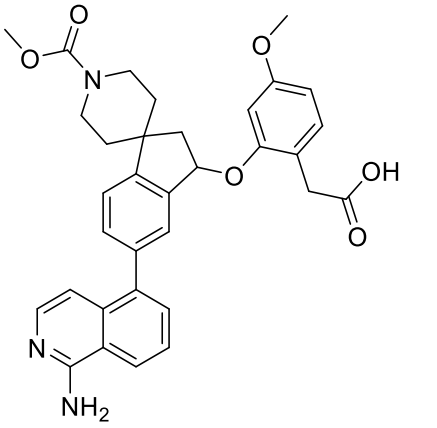
	
	
	
	

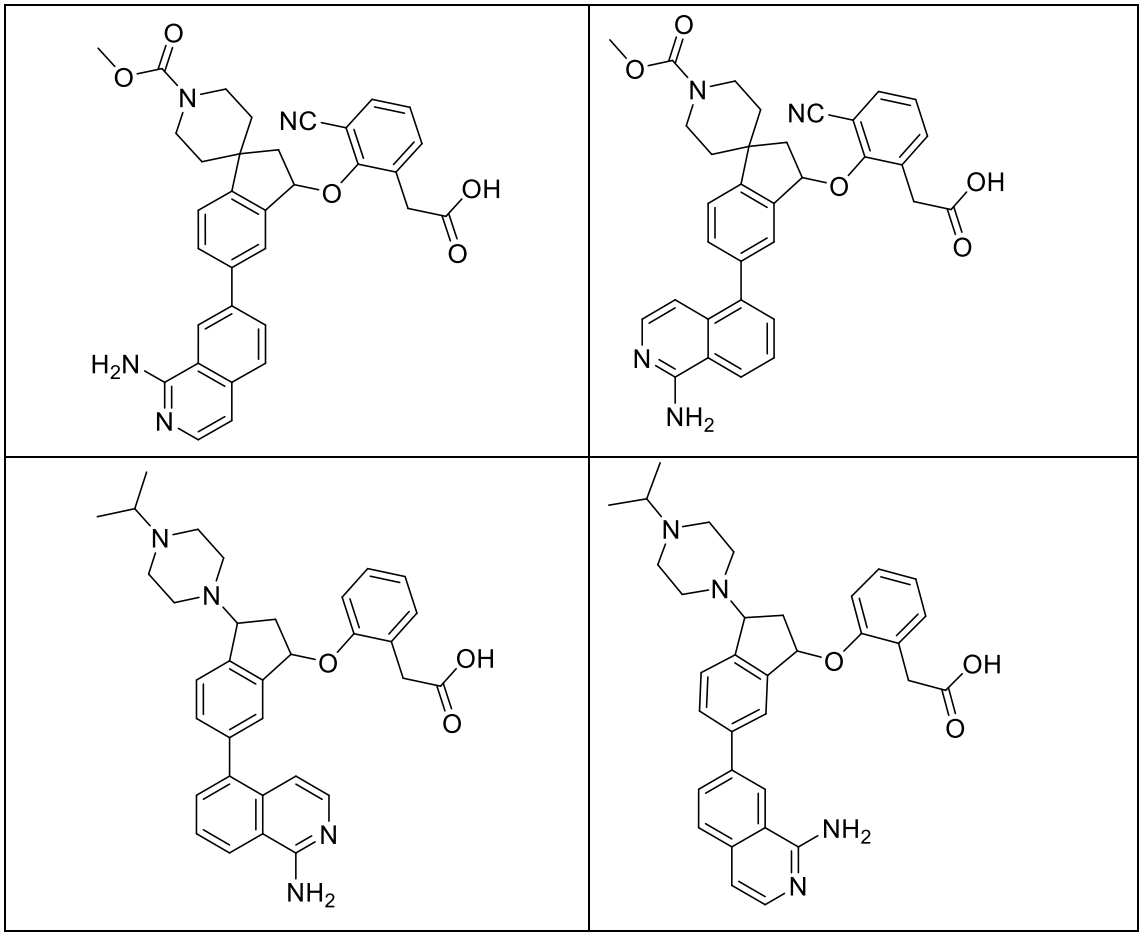
	
	
	

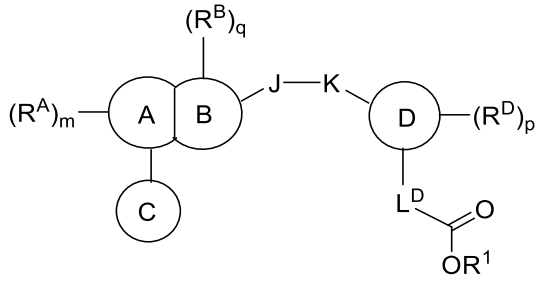
	
	
	



.

113. Un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



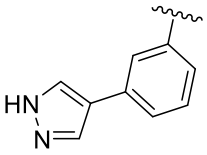
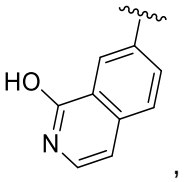
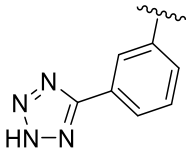
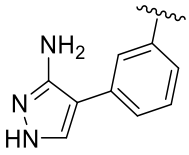
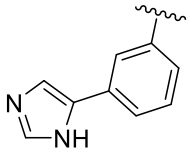
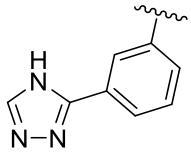
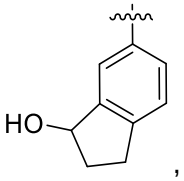
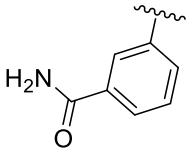
(IV);

en donde:

el anillo A es arileno o heteroarileno;

el anillo B es arileno o heteroarileno;

el anillo A está fusionado al anillo B en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo C se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

el anillo D es arilo o heteroarilo;

J representa $–CH_2–$, –NH–, $–CH_2CH_2–$, –C(O)–, –C≡C–, –O–, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, $–C(alquilo)_2–$, –CH(cicloalquilo)– o  ;

K representa un enlace, –O–, –NH–, –C(O)–, $–CH_2–$, –S–, –S(O)–, $–SO_2–$, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)– o –CH(cicloalquilo)–;

en donde al menos uno de J y K es un enlace, –C(O)–, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH(alquilo)– o –CH(arilo)–;

L^D representa $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CD_2–$, –CH(D)–, –CH(OH)–, –CH(alquilo)–, –CH(cicloalquilo)–, $–CHNH_2–$, –CH(NH(alquilo))–, –CH(NH(cicloalquilo))– o un enlace;

R^A, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, ariloxi opcionalmente sustituido, (ariloxi)alquilo, (cicloalquil)alcoxi, (heterocicloalquil)alcoxi, (heteroaril)alcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, (hidroxi)haloalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

(heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)OH, –C(O)NH_2–, –C(O)N(alquilo)$_2$–,

–CH_2C(O)OH, –NO_2, –CH_2NH(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH(Boc),

–CH_2N(Boc)(alquilo opcionalmente sustituido), –CH_2NH((cicloalquil)alquilo), –CH_2N(alquil)(cicloalquilo), –CH_2N(alquil)((cicloalquil)alquilo), –NH(alquilo opcionalmente sustituido), –NH(cicloalquilo), –NH((cicloalquil)alquilo), –NH((heterocicloalquil)alquilo), –N(alquilo)$_2$, –N(alquil)((cicloalquil)alquilo, –N(alquil)((heterocicloalquil)alquilo, –NH(heteroarilalquilo), –CH_2O(arilo opcionalmente sustituido), –C(O)O(alquilo), –C(O)NH(alquilo opcionalmente sustituido),

–C(O)NH((cicloalquil)alquilo), –NHC(O)O(alquilo) o –CH_2N(alquilo)$_2$;

R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, –C(O)O(alquilo), halógeno, ciano, amino, –C(O)OH, –CH_2C(O)OH, –C(O)NH_2, –C(O)NH(cicloalquilo),

–C(O)NH(alquilo), –C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), –C(O)(alquilo), -S(O)$_2$alquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, (hidroxi)haloalquilo o tosilo, o es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido; o dos apariciones geminales de R^B, tomadas junto con el átomo al que están unidas, forman un espiroheterocicloalquilo o un espirocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^D, independientemente para cada aparición, representa H, halo, hidroxilo, ciano, –NH_2,

-NH(Ac), -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, -NH(CO)(alquilo), –CH_2NH_2,

-CH_2NHC(O)(alquilo), –C(O)NH_2, –C(O)OH o –NHC(O)O(alquilo), o es alquilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R^1 representa H o alquilo opcionalmente sustituido; y

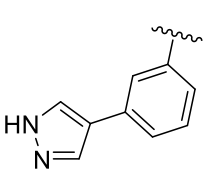
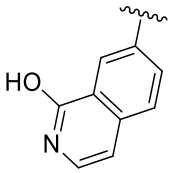
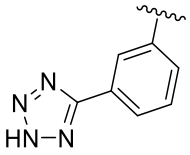
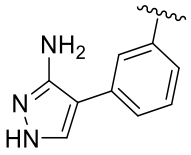
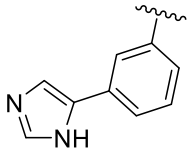
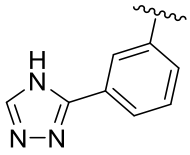
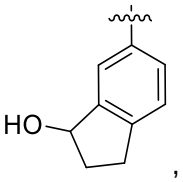
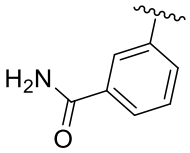
cada uno de m, p y q es independientemente 0, 1 o 2.

114. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 113, en donde:

el anillo  es arileno;

el anillo B es heteroarileno;

el anillo A está fusionado al anillo B en dos y solo dos posiciones adyacentes;

el anillo C se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

el anillo D es arilo;

J representa $–CH_2–$;

K representa un enlace o –O–;

L^D representa $–CH_2–$;

R^A representa H;

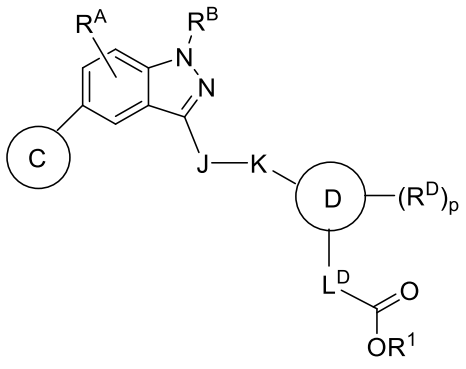
R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo o alquilo;

R^D representa H;

R^1 representa H; y

cada uno de m, p y q es independientemente 0, 1 o 2.

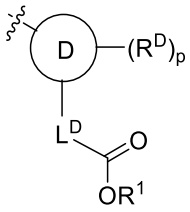
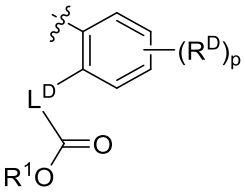
115. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 113 o 114, que tiene la estructura de la Fórmula (IVa):



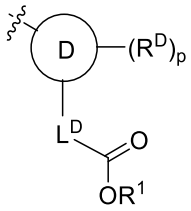
(IVa).

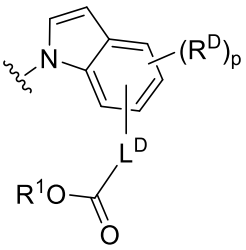
116. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 113 o 115, en donde J representa –CH_2–, –NH–, –CH_2CH_2–, –C(O)–, –O–, –S–, –S(O)–, –SO_2–, –N(alquilo)–, –CH(alquilo)–, –CH(arilo)–, –$C(alquilo)_2$–, –CH(cicloalquilo)–, o  .

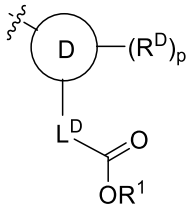
117. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 113-116, en donde –J–K– representa –CH_2-O– o – CH_2–.

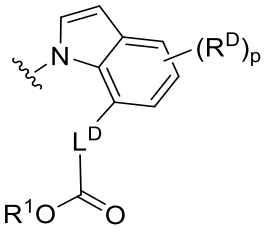
118. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 113-117, en donde  representa  .

119. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 113, en donde el anillo  es heteroarilo bicíclico.

120. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 119, en donde 

representa  .

121. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 119, en donde 

representa  .

122. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 113-121, en donde R^1 es H.

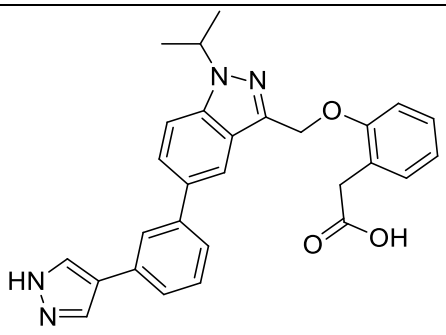
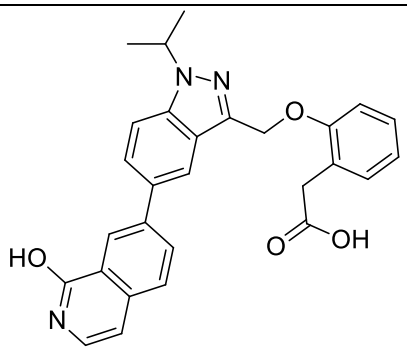
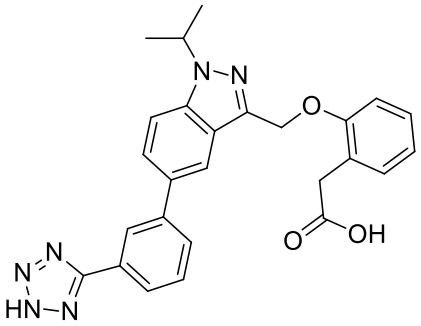
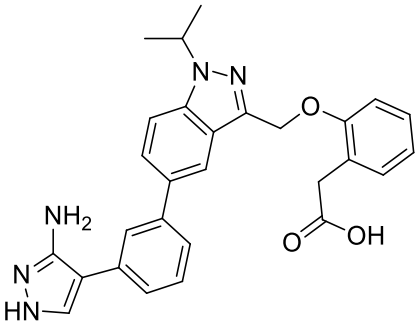
123. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 113-122, en donde L^D representa $–CH_2–$.

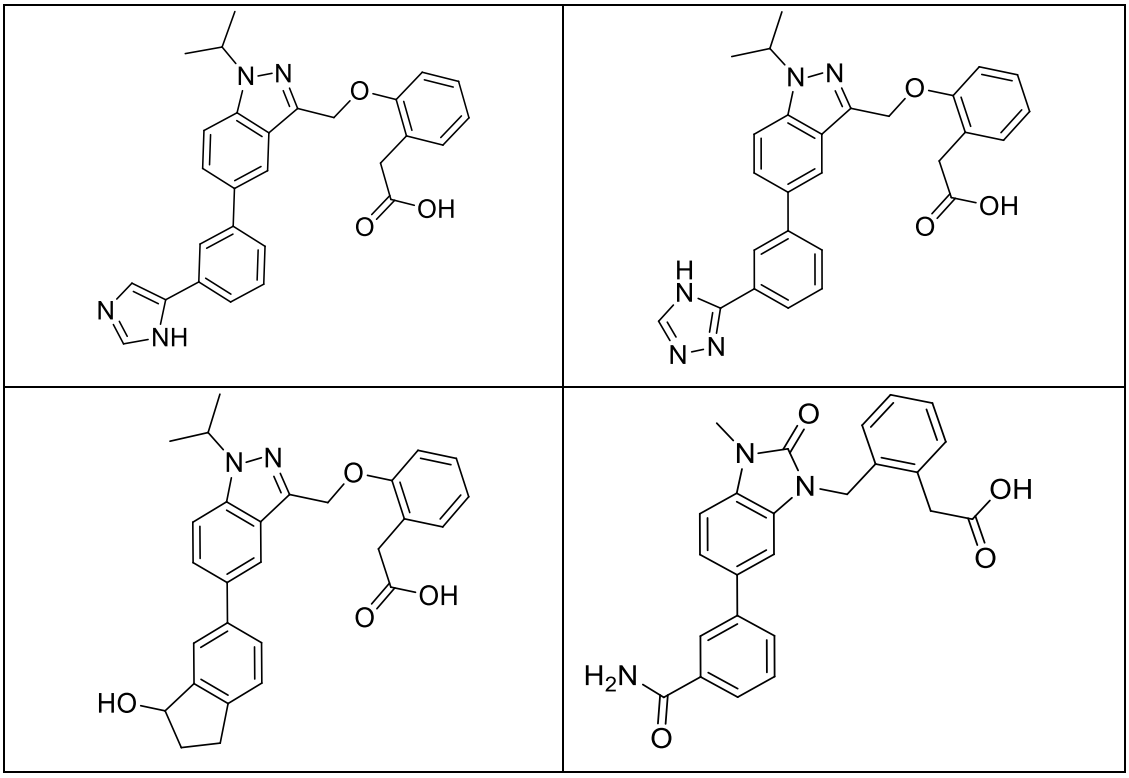
124. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 113-123, en donde R^D representa H.

125. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 113-124, en donde R^B, independientemente para cada aparición, representa H, oxo, o alquilo.

126. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 113-125, en donde R^A representa H.

127. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 113, seleccionado de la siguiente tabla:



.

128. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-127, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

129. Un método para tratar o evitar una enfermedad o afección caracterizada por la actividad aberrante de calicreína, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-127, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

130. El método de acuerdo con la reivindicación 129, en donde la enfermedad o afección está caracterizada por una actividad aberrante de peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5).

131. El método de acuerdo con la reivindicación 129 o 130, en donde la enfermedad o afección es una enfermedad de la piel.

132. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 129-131, en donde la enfermedad o afección es el síndrome de Netherton.

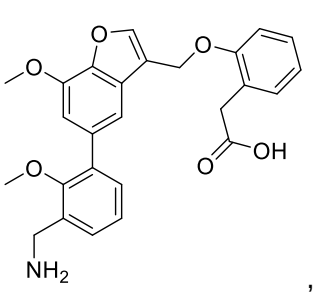
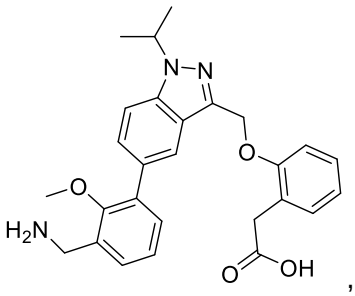
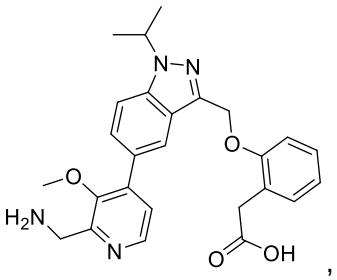
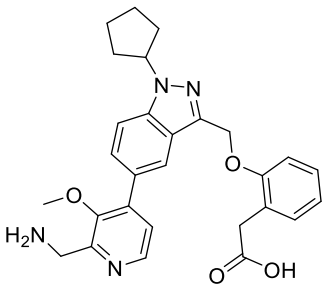
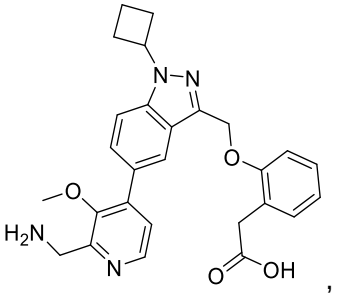
133. El método de acuerdo con la reivindicación 131, en donde la enfermedad de la piel es eczema, eczema atópico, dermatitis atópica, eritrodermia ictiosiforme (escamosa) (IE), rosácea, o una infección cutánea.

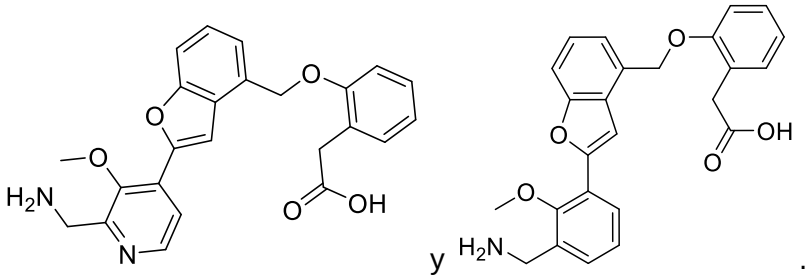
134. El método de acuerdo con la reivindicación 129 o 130, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en hipersensibilidad del sistema inmunitario (atopia), síndrome de hiper-IgE, alergias (incluidas alergias a alimentos y agentes aéreos), asma, asma alérgico, inflamación crónica, rinitis, conjuntivitis, angioedema, eosinofilia, esofagitis eosinofílica, retraso del desarrollo, retraso de crecimiento, *trichorrhexis invaginata* (TI), infecciones del aparato respiratorio, infecciones sistémicas y trastornos gastrointestinales.

135. El método de acuerdo con la reivindicación 129 o 130, en donde la enfermedad o afección es cáncer.

136. El método de acuerdo con la reivindicación 135, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, glioblastoma multiforme y neuroblastoma.

137. Un método para tratar o evitar una enfermedad o afección caracterizada por la actividad de calicreína aberrante, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este; en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,



138. El método de acuerdo con la reivindicación 137, en donde la enfermedad o afección está caracterizada por una actividad aberrante de peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5).

139. El método de acuerdo con la reivindicación 137 o 138, en donde la enfermedad o afección es una enfermedad de la piel.

140. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 137-139, en donde la enfermedad o afección es el síndrome de Netherton.

141. El método de acuerdo con la reivindicación 139, en donde la enfermedad de la piel es eczema, eczema atópico, dermatitis atópica, eritrodermia ictiosiforme (escamosa) (IE), rosácea, o una infección cutánea.

142. El método de acuerdo con la reivindicación 137 o 138, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en rinitis, conjuntivitis, angioedema, eosinofilia, esofagitis eosinofílica, retraso del desarrollo, retraso de crecimiento, *trichorrhexis invaginata* (TI), infecciones del aparato respiratorio, infecciones sistémicas y trastornos gastrointestinales.

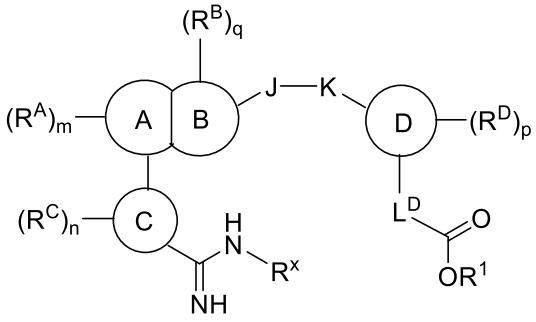
143. El método de acuerdo con la reivindicación 137 o 138, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en hipersensibilidad del sistema inmunitario (atopia), síndrome de hiper-IgE, alergias (incluidas alergias a alimentos y agentes aéreos), asma, asma alérgico e inflamación crónica.

144. El método de acuerdo con la reivindicación 137 o 138, en donde la enfermedad o afección es cáncer.

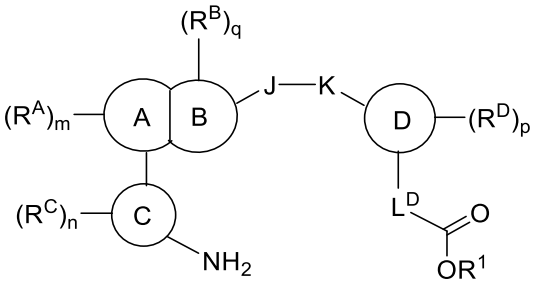
145. El método de acuerdo con la reivindicación 144, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, glioblastoma multiforme y neuroblastoma.

RESUMEN

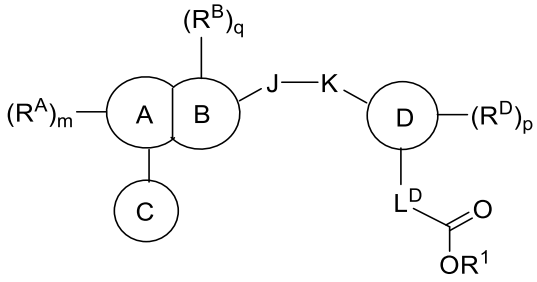
Se divulgan compuestos de las Fórmulas (I) – (IV) y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, que son inhibidores de la peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5). También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden tal compuesto, y métodos de uso de los compuestos y composiciones en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección caracterizada por la actividad aberrante de KLK5, tal como el síndrome de Netherton.



(I);



(II) y (III);



(IV).