

COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

[001] Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 63/350.970, presentada el 10 de junio de 2022, cuyo contenido se incorpora aquí en su totalidad a modo de referencia.

Antecedentes

[002] La fibrosis quística (CF), un trastorno autosómico recesivo, es causada por la deficiencia funcional del canal de cloruro activado por cAMP en la membrana plasmática, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), lo que da como resultado complicaciones pulmonares y de otros órganos. Se ha identificado y secuenciado el gen que codifica el CFTR (Ver Gregory, R. J. *et al.* (1990) *Nature* 347:382–386; Rich, D. P. *et al.* (1990) *Nature* 347:358–362), (Riordan, J. R. *et al.* (1989) *Science* 245:1066–1073). El CFTR, miembro de la superfamilia de proteínas del casete de unión a ATP (ABC), está compuesto por dos dominios de seis segmentos transmembrana (MSD1 y MSD2), dos dominios de unión a nucleótidos (NBD1 y NBD2), una región reguladora (R) y cuatro bucles citosólicos (CL1–4). La proteína CFTR se encuentra principalmente en la membrana apical de las células epiteliales, donde funciona para transportar aniones, incluyendo cloruro, bicarbonato y tiocianato, dentro y fuera de la célula. CFTR puede tener un papel regulador sobre otros canales de electrolitos, incluido el canal de sodio epitelial ENaC.

[003] En pacientes con fibrosis quística, la ausencia o disfunción del CFTR conduce a la disfunción de las glándulas exocrinas y a una enfermedad multisistémica, caracterizada por insuficiencia pancreática y malabsorción, así como por un aclaramiento mucociliar anormal en el pulmón, mucostasis, infección e inflamación pulmonares crónicas, disminución de la función pulmonar y, en última instancia, insuficiencia respiratoria.

[004] Aunque se han identificado más de 1.900 mutaciones en el gen CFTR, se conoce en detalle cómo cada mutación del CFTR puede afectar la función del canal solo para unas pocas. (Derichs, *European Respiratory Review*, 22:127, 58–65 (2013)). La mutación del CFTR más frecuente es la delección en marco de fenilalanina en residuo 508 ($\Delta F508$) en el primer dominio de unión a nucleótidos (NBD1). Más del 70% de los pacientes con fibrosis quística tienen una delección en el residuo 508 en al menos un alelo del CFTR. La pérdida de esta fenilalanina clave hace que el NBD1 sea inestable en conformación a temperatura fisiológica y compromete la integridad de la interfaz entre dominios entre NBD1 y el segundo dominio de transmembrana de CFTR (ICL4). La mutación $\Delta F508$ provoca la producción de proteínas CFTR mal plegadas que, en lugar de dirigirse a la membrana plasmática, se retiene en el retículo endoplásmico y dirige a la degradación mediante el sistema ubiquitina–proteasoma.

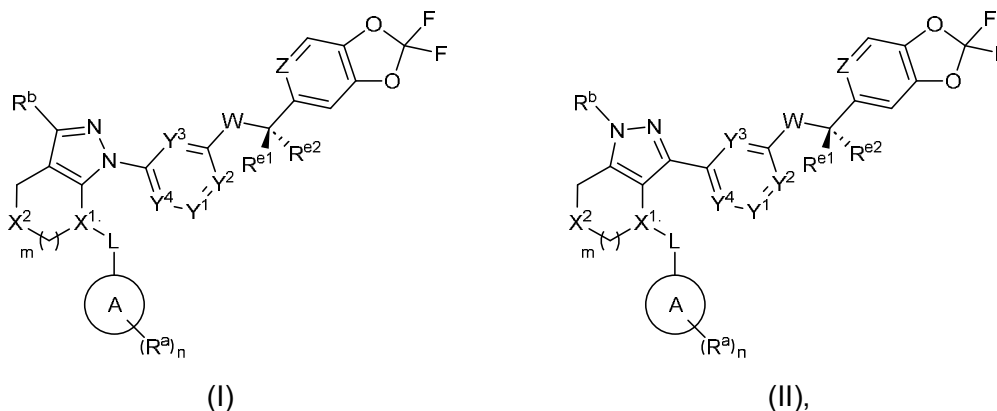
[005] La pérdida de un canal funcional de CFTR en la membrana plasmática interrumpe la homeostasis iónica y la hidratación de la superficie de las vías respiratorias, lo que conduce a una función pulmonar reducida. La disminución del volumen de líquido periciliar y el aumento de la viscosidad del moco dificultan el aclaramiento mucociliar, lo que resulta en infección crónica e inflamación. En el pulmón, la pérdida de la función del CFTR conlleva a numerosos efectos fisiológicos posteriores de conductancia aniónica alterada que da como resultado la disfunción de órganos adicionales como el páncreas, el intestino y la vesícula biliar.

[006] Mediante el estudio de los aspectos mecanísticos del plegamiento incorrecto y correcciones del CFTR, se han identificado pequeñas moléculas como moduladores de CF que pueden actuar como estabilizadores.

[007] A pesar de la identificación de compuestos que modulan el CFTR, no existe una cura para esta enfermedad mortal, y se necesitan la identificación de nuevos compuestos y nuevos métodos de terapia, así como nuevos métodos para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística y otras condiciones y enfermedades mediadas por el CFTR en un paciente

Síntesis

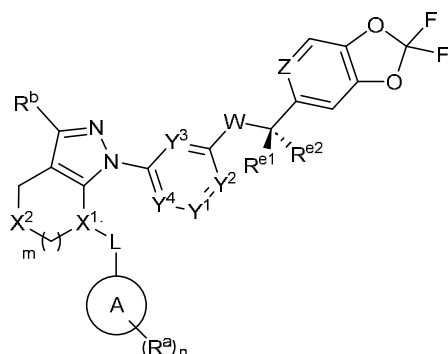
[008] La presente revelación incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II)



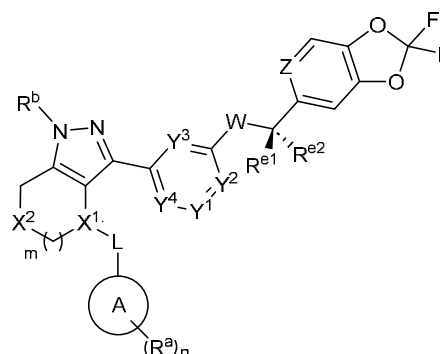
[009] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente revelación incluye, entre otras cosas, composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de fabricación de un compuesto de Fórmula (I) o (II).

Descripción Detallada

[010] En algunas realizaciones, la presente revelación incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II)



(I)



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

A se selecciona del grupo integrado por carbociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L se selecciona del grupo integrado por un enlace, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-N(H)-$, y $-N(H)C(O)-$;

W se selecciona del grupo integrado por $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(H)-$, y heterociclileno de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

X^1 es N o C(H);

X^2 se selecciona del grupo integrado por $-CH_2-$, $-N(H)-$, y $-N(1-3 \text{ alquil})-$;

Y^1 se selecciona del grupo integrado por $-C(H)=$, $-C(F)=$, y $-N=$;

Y^2 se selecciona del grupo integrado por $-C(H)=$, $-C(F)=$, y $-N=$;

Y^3 se selecciona del grupo integrado por $-C(H)=$, $-C(F)=$, y $-N=$;

Y^4 se selecciona del grupo integrado por $-C(H)=$, $-C(F)=$, y $-N=$;

Z se selecciona del grupo integrado por $-C(H)=$, $-C(F)=$, y $-N=$;

cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo integrado por halógeno, C_1-C_3 alifático opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, y $-COOH$;

R^b se selecciona del grupo integrado por $-CN$, C_1-C_6 alifático opcionalmente sustituido, C_1-C_6 haloalifático opcionalmente sustituido, y heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

R^{e1} se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , y cicloalquilo C_3-C_5 ;

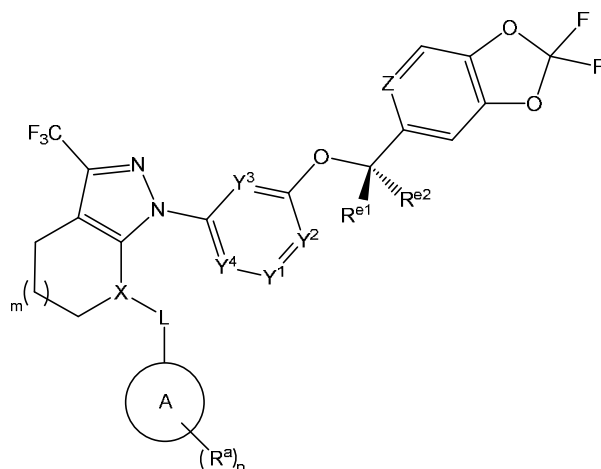
R^{e2} se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , y cicloalquilo C_3-C_5 ;

en donde R^{e1} y R^{e2} , junto con el átomo al que están unidos, se toman opcionalmente juntos para formar un anillo carbociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

m es 0-2; y

n es 0-5.

[011] En algunas realizaciones, la presente revelación incluye un compuesto de la Fórmula (I):

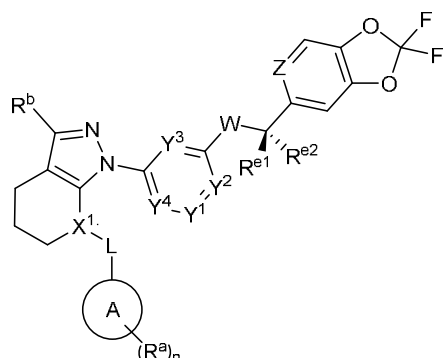


(I),

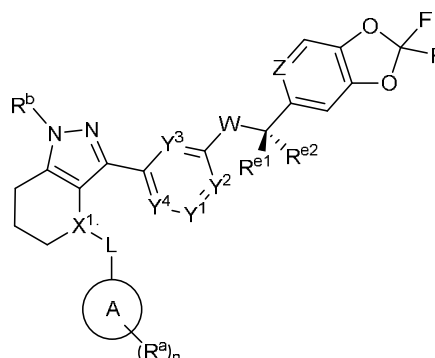
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- 5 A se selecciona del grupo integrado por carbociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;
L se selecciona del grupo integrado por un enlace, -O-, -S-, -S(O)₂-, -CH₂-, -C(O)-, y -N(H)-;
X es N o C;
- 10 Y¹ se selecciona del grupo integrado por -C(H)=, -C(F), y -N=;
Y² se selecciona del grupo integrado por -C(H)=, -C(F), y -N=;
Y³ se selecciona del grupo integrado por -C(H)=, -C(F), y -N=;
Y⁴ se selecciona del grupo integrado por -C(H)=, -C(F), y -N=;
Z se selecciona del grupo integrado por -C(H)=, -C(F)=, y -N=;
- 15 cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo integrado por halógeno, C₁-C₃ alifático opcionalmente sustituido, y -COOH;
R^{e1} se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, alquilo C₁-C₅, y cicloalquilo C₃-C₅;
R^{e2} se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, alquilo C₁-C₅, y cicloalquilo C₃-C₅;
m es 0-2; y
- 20 n es 0-5.

[012] En algunas realizaciones la presente revelación incluye un compuesto que está representado por la Fórmula (I-a) o (II-a)



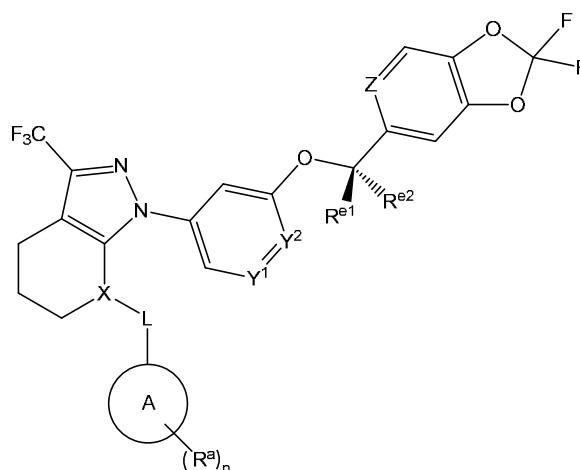
(I-a)



(II-a)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

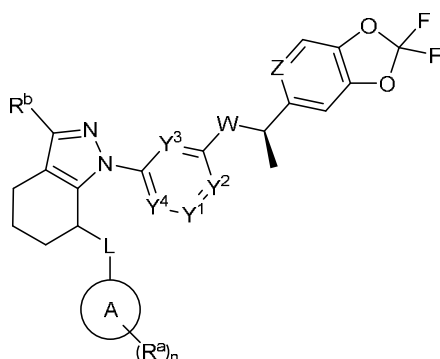
[013] En algunas realizaciones, la presente revelación incluye un compuesto de la Fórmula (I-a'):



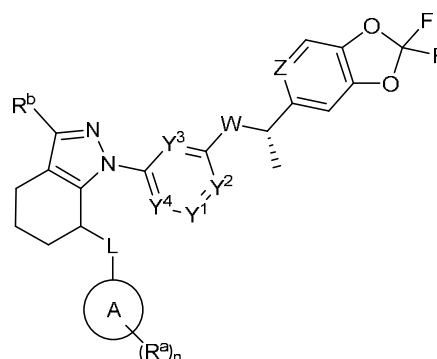
(I-a'),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[014] En algunas realizaciones, la presente revelación incluye un compuesto representado por la Fórmula (I-a1) o (I-a2)



(I-a1)

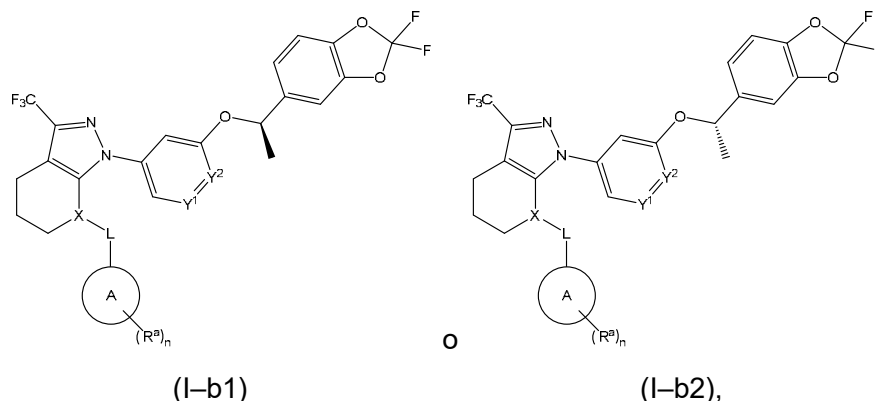


(I-a2)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[015] En algunas realizaciones, la presente revelación incluye un compuesto de la Fórmula (I-b1)

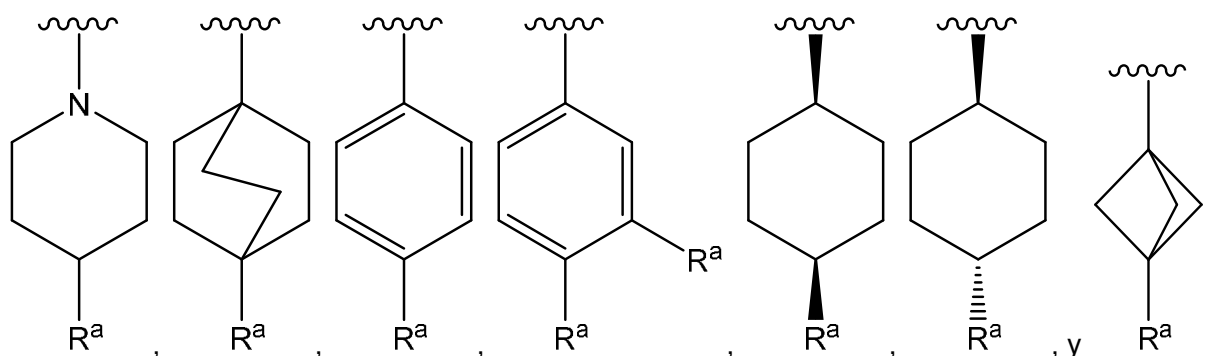
o (I-b2)

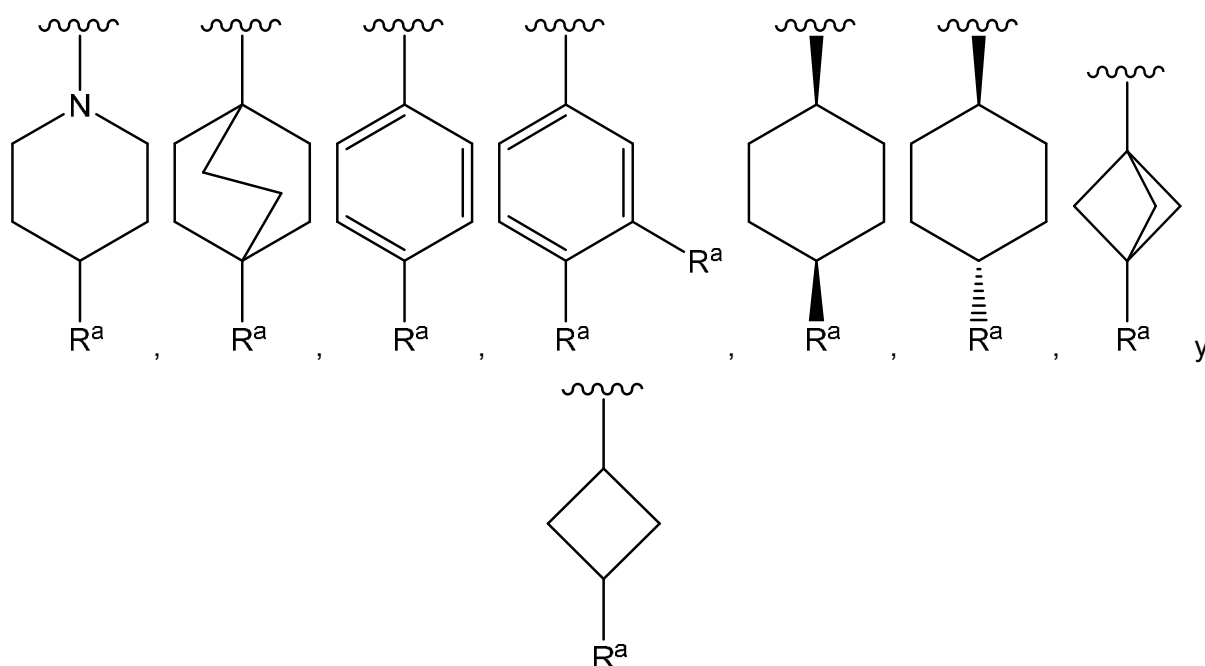


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 A

[016] En algunas realizaciones, A se selecciona del grupo integrado por carbociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A se selecciona del grupo integrado por carbociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A se selecciona del grupo integrado por carbociclilo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, y fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A es carbociclilo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A es heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A se selecciona del grupo integrado por ciclohexilo opcionalmente sustituido, biciclo[1.1.1]pentilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.2]octilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, y fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A se selecciona del grupo integrado por

**[017]** En algunas realizaciones, A se selecciona del grupo integrado por



L

- [018]** En algunas realizaciones, L se selecciona del grupo integrado por un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{H})-$, y $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, L se selecciona del grupo integrado por un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, y $-\text{N}(\text{H})-$. En algunas realizaciones, L se selecciona del grupo integrado por $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2-$, y $-\text{C}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{O}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{S}-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{S}(\text{O})_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{C}(\text{O})-$. En algunas realizaciones, L es $-\text{N}(\text{H})-$.

 X^1 y X^2

- [019]** En algunas realizaciones, X^1 es N o C(H). En algunas realizaciones, X^1 es N. En algunas realizaciones, X^1 es C(H).
- [020]** En algunas realizaciones, X^2 se selecciona del grupo integrado por $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{H})-$, y $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ alquil})-$. En algunas realizaciones X^2 es $-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, X^2 es $-\text{N}(\text{H})-$. En algunas realizaciones X^2 es $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ alquil})-$. En algunas realizaciones, $-\text{N}(\text{Me})-$.

 Y^1

- [021]** En algunas realizaciones, Y^1 se selecciona del grupo integrado por $-\text{C}(\text{H})=$, $-\text{C}(\text{F})=$, y $-\text{N}=$. En algunas realizaciones, Y^1 es $-\text{C}(\text{H})=$. En algunas realizaciones, Y^1 es $-\text{C}(\text{F})=$. En algunas realizaciones, Y^1 es $-\text{N}=$.

 Y^2

- [022]** En algunas realizaciones, Y^2 se selecciona del grupo integrado por $-\text{C}(\text{H})=$, $-\text{C}(\text{F})=$, y $-\text{N}=$. En algunas realizaciones, Y^2 es $-\text{C}(\text{H})=$. En algunas realizaciones, Y^2 es $-\text{C}(\text{F})=$. En algunas

realizaciones, Y^2 es $-N=$.

Y^3

[023] En algunas realizaciones, Y^3 se selecciona del grupo integrado por $-C(H)=$, $-C(F)$, y $-N=$. En algunas realizaciones, Y^3 es $-C(H)=$. En algunas realizaciones, Y^3 es $-C(F)=$. En algunas realizaciones, Y^3 es $-N=$.

Y^4

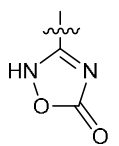
[024] En algunas realizaciones, Y^4 se selecciona del grupo integrado por $-C(H)=$, $-C(F)$, y $-N=$. En algunas realizaciones, Y^4 es $-C(H)=$. En algunas realizaciones, Y^4 es $-C(F)=$. En algunas realizaciones, Y^4 es $-N=$.

Z

[025] En algunas realizaciones, Z se selecciona del grupo integrado por $-C(H)=$, $-C(F)$, y $-N=$. En algunas realizaciones, Z es $-C(H)=$. En algunas realizaciones, Z es $-C(F)=$. En algunas realizaciones, Z es $-N=$.

R^a

[026] En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo integrado por halógeno, C_1-C_3 alifático opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, y $-COOH$. En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo integrado por halógeno, opcionalmente sustituido C_1-C_3 alifático, y $-COOH$. En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo integrado por C_1-C_3 alifático opcionalmente sustituido, o $-COOH$. En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona de manera independiente de C_1-C_3 alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona de manera independiente de halógeno opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo integrado por metilo y $-COOH$. En algunas realizaciones, R^a es metilo. En algunas realizaciones, R^a es $-COOH$. En algunas realizaciones, R^a es heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^a es



R^{e1}

[027] En algunas realizaciones, R^{e1} se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , y cicloalquilo C_3-C_5 . En algunas realizaciones, R^{e1} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{e1} es alquilo C_1-C_5 . En algunas realizaciones, R^{e1} es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^{e1} es metilo.

R^{e2}

[028] En algunas realizaciones, R^{e2} se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , y cicloalquilo C_3-C_5 . En algunas realizaciones, R^{e2} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{e2} es alquilo C_1-C_5 . En algunas realizaciones, R^{e2} es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^{e2} es metilo.

5 **M**

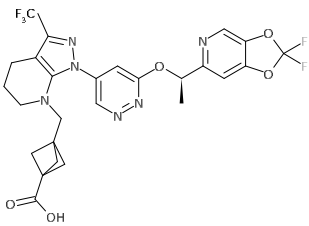
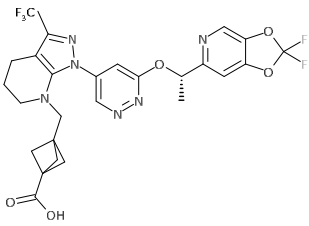
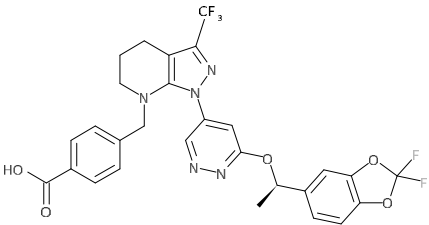
[029] En algunas realizaciones, m es 0–2. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2.

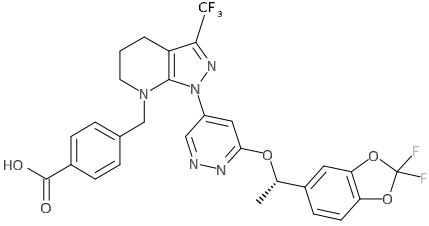
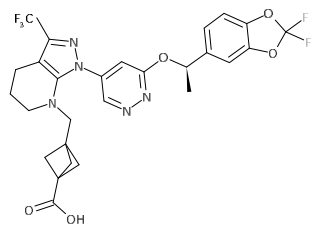
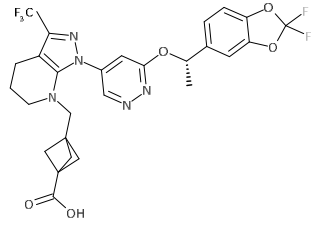
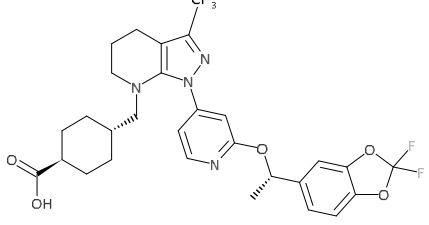
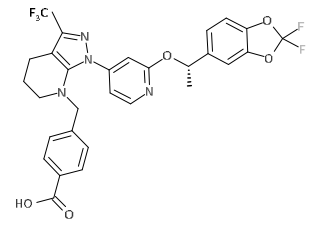
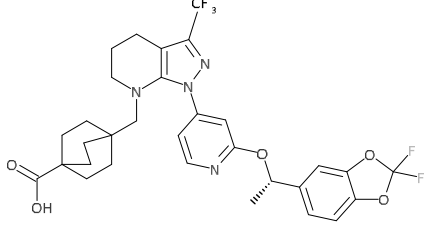
N

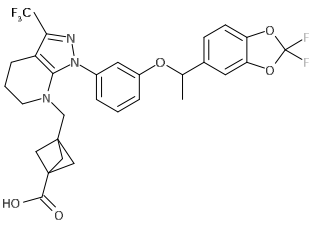
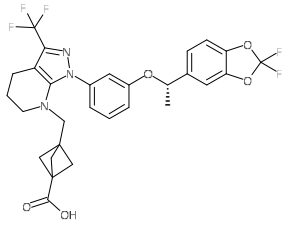
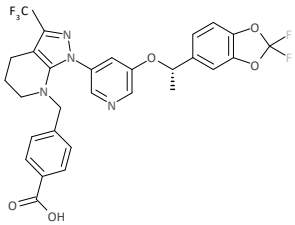
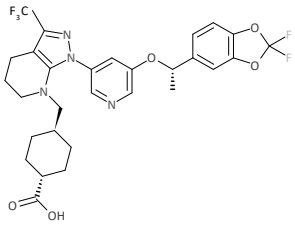
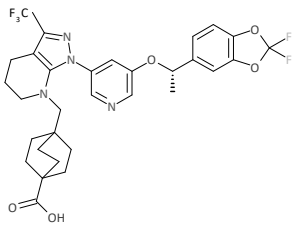
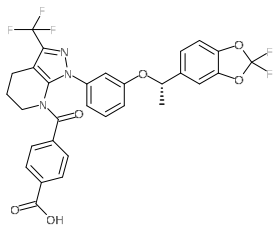
[030] En algunas realizaciones, n es 0–5. En algunas realizaciones, n es 0–2. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 4. En algunas realizaciones, n es 5.

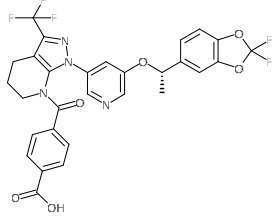
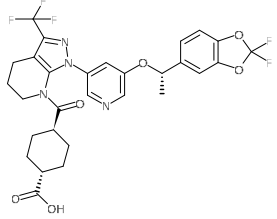
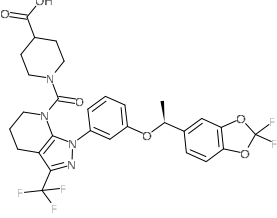
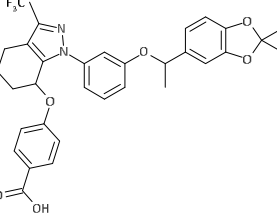
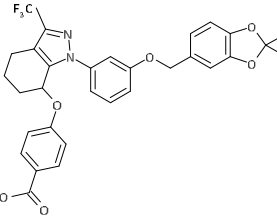
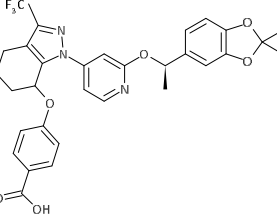
[031] La presente revelación incluye un compuesto de la Tabla 1.

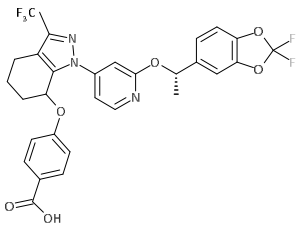
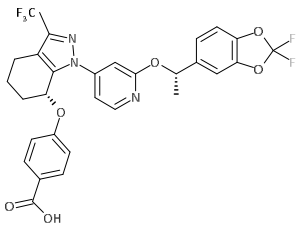
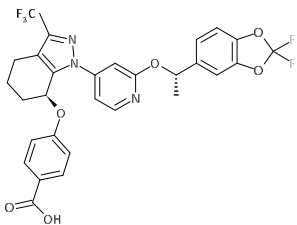
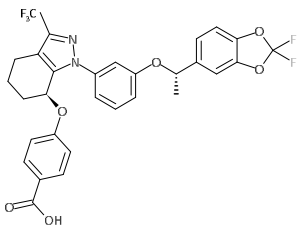
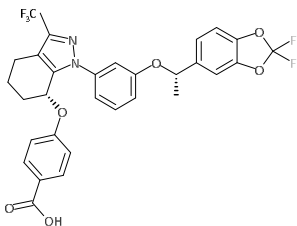
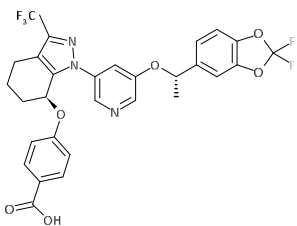
Tabla 1

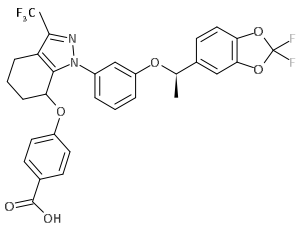
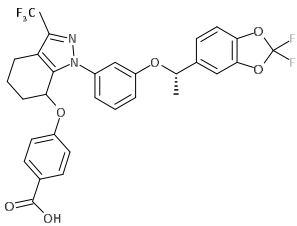
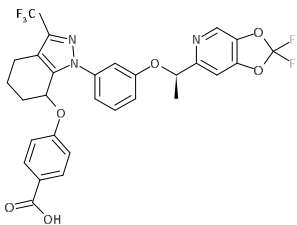
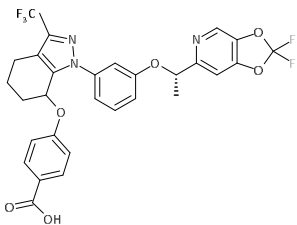
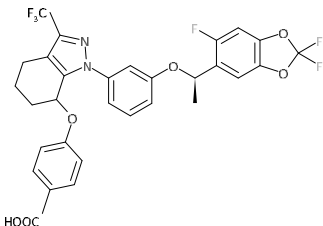
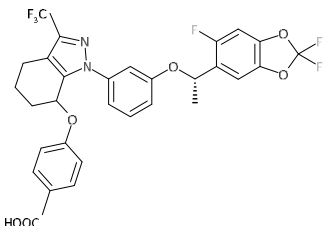
Ex. No.	Estructura	Nombre IUPAC
1		Ácido 3-[[1-[6-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3)dioxolo[4,5-c]piridin-6-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
2		Ácido 3-[[1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3)dioxolo[4,5-c]piridin-6-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
3		ácido-[[1-[6-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]benzoico

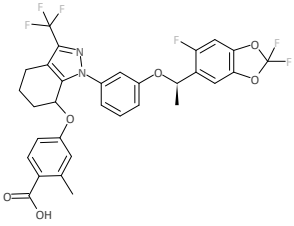
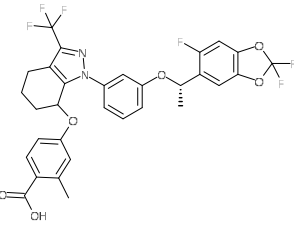
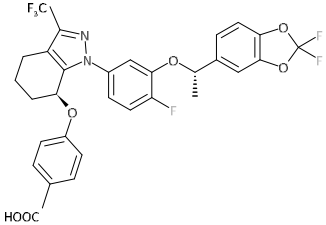
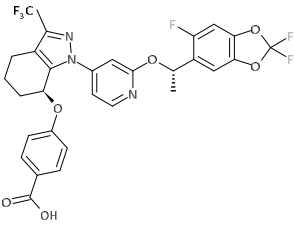
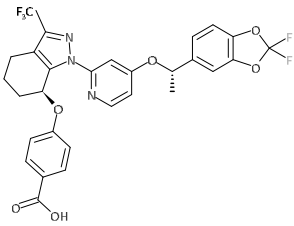
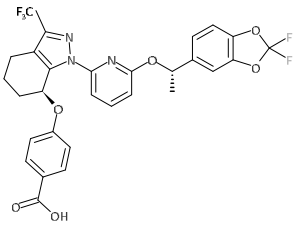
4		Ácido 4-[[1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]benzoico
5		Ácido 3-[[1-[6-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
6		Ácido 3-[[1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
7		Ácido trans-4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]ciclohexanocarboxílico
8		Ácido 4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]benzoico
9		Ácido 4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

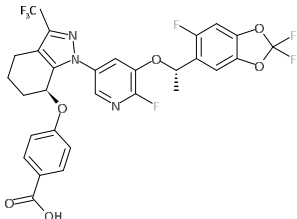
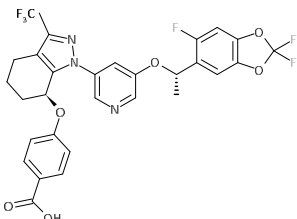
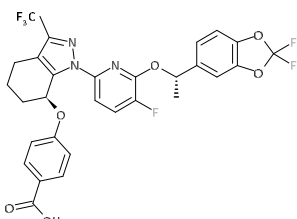
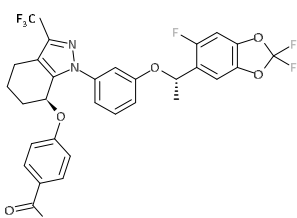
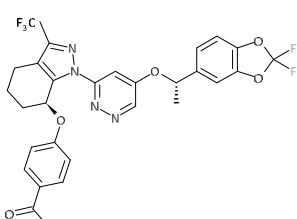
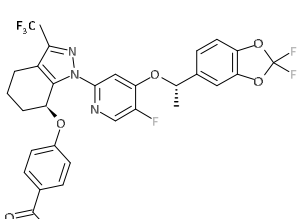
10		Ácido 3-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
11		Ácido 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
12		Ácido 4-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]benzoico
13		Ácido trans-4-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]ciclohexanocarboxílico
14		Ácido 4-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
15		Ácido 4-[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil]benzoico

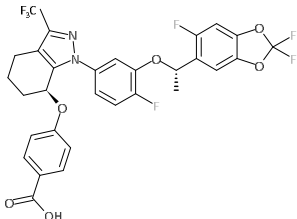
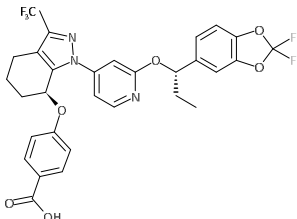
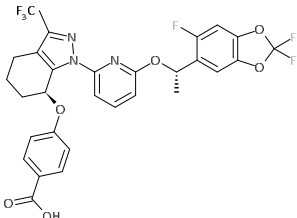
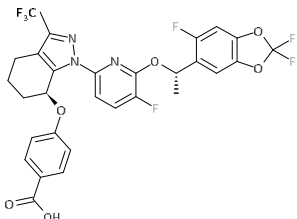
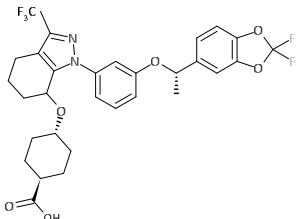
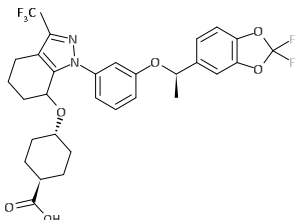
16		Ácido 4-[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil]benzoico
17		Ácido 4-[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil]ciclohexanocarboxílico
18		Ácido 1-[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico
19		Ácido 4-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
20		Ácido 4-[[1-[3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
21		Ácido 4-[[1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

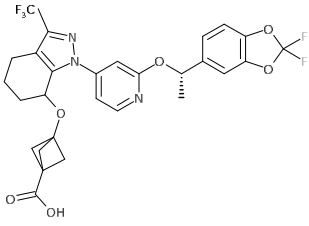
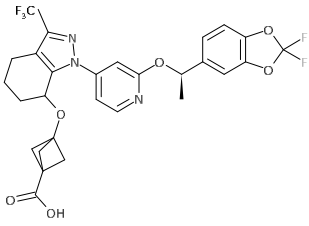
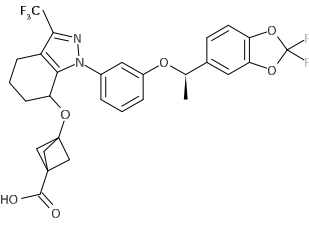
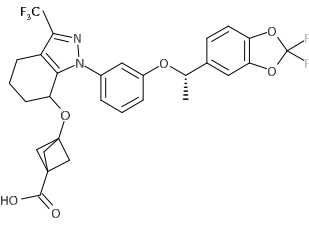
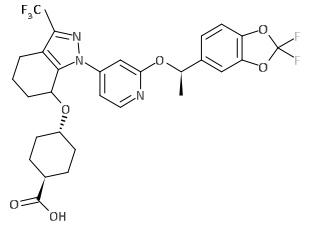
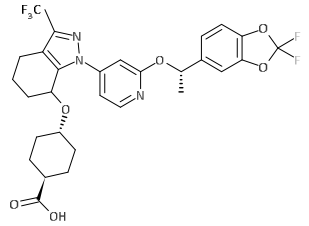
22		Ácido 4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
23		Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
24		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
25		Ácido 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
26		Ácido 4-[[[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
27		Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

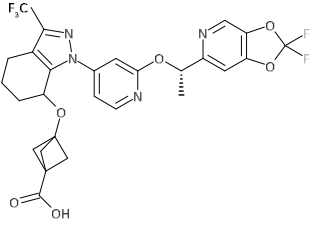
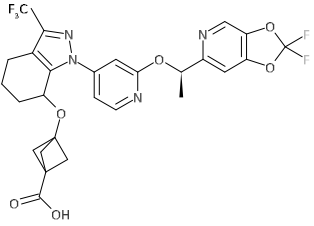
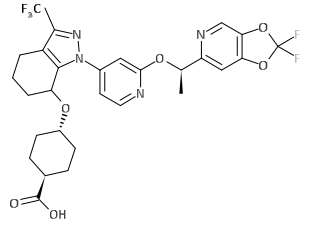
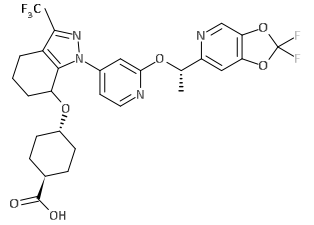
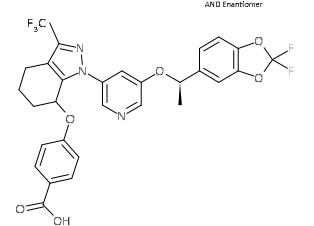
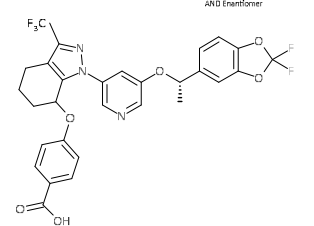
28		Ácido 4-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
29		Ácido 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
30		Ácido 4-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-6-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
31		Ácido 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-6-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
32		Ácido 4-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
33		Ácido 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

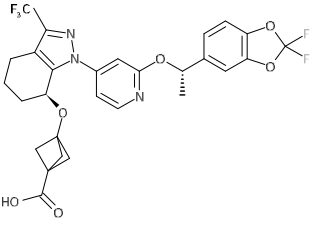
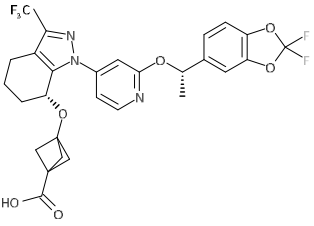
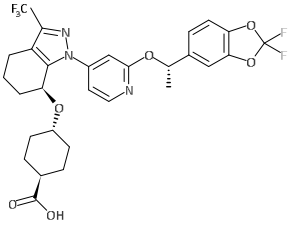
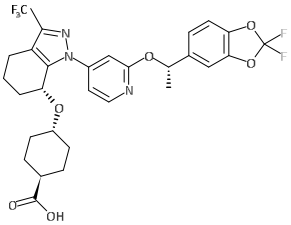
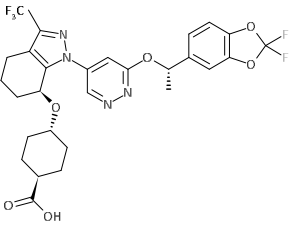
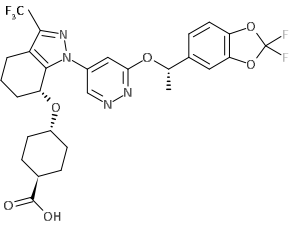
34		Ácido 2-metil-4-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
35		Ácido 2-metil-4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36		Ácido 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2,6-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36a		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36b		Ácido 4-[[[(7S)-1-[4-[(1S)-1-(2,2,6-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36c		Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2,6-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

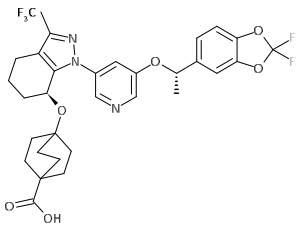
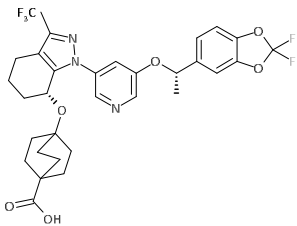
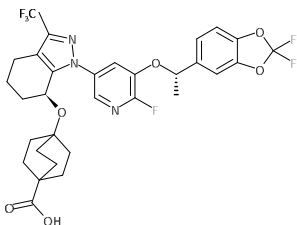
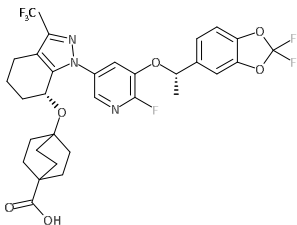
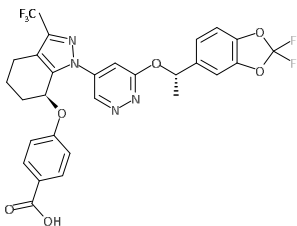
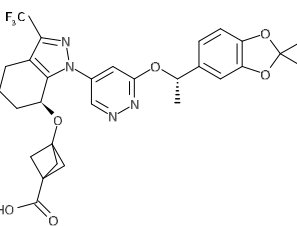
36d		Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-fluoro-5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36e		Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36f		Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-5-fluoro-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36g		Ácido 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36h		Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]pyridazin-3-il]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36i		Ácido 4-[[[(7S)-1-[4-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-5-fluoro-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

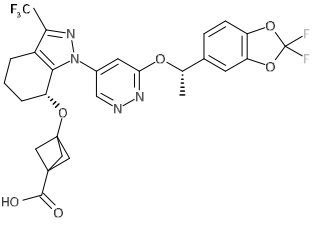
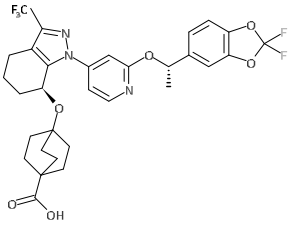
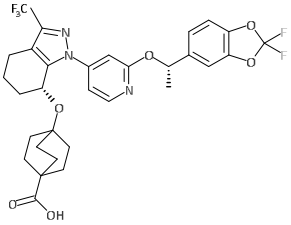
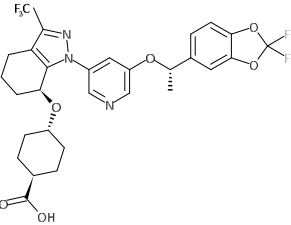
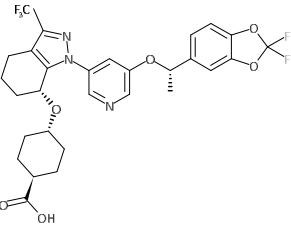
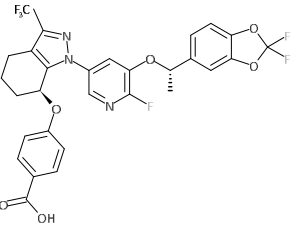
36j		Ácido 4-[[[(7S)-1-[4-fluoro-3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36k		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)propoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36l		Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36m		Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-fluoro-6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
37		Ácido trans-4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
38		Ácido trans-4-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico

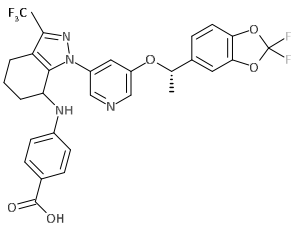
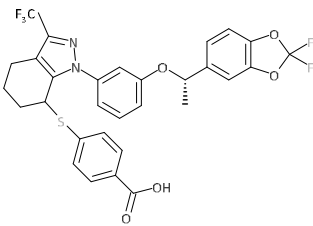
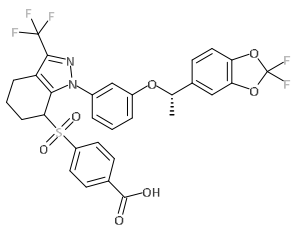
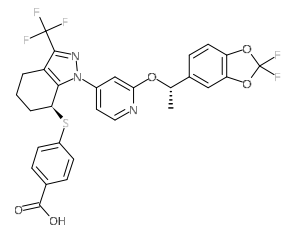
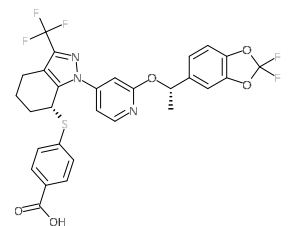
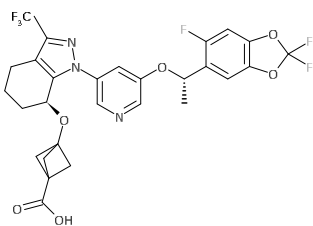
39		Ácido 3-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
40		Ácido 3-[[1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
41		Ácido 3-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
42		Ácido 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
43		Ácido trans-4-[[1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
44		Ácido trans-4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico

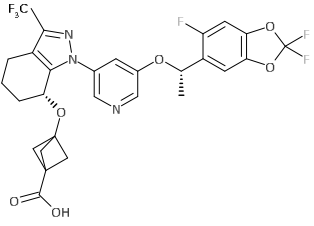
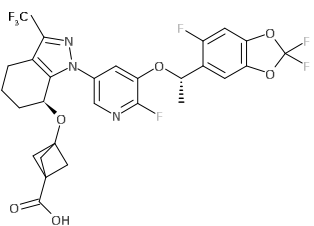
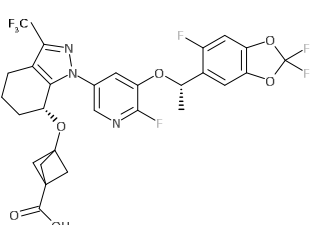
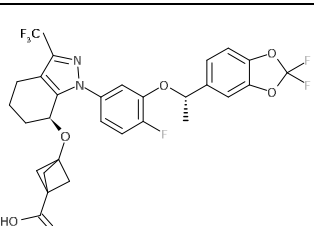
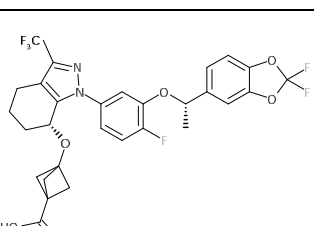
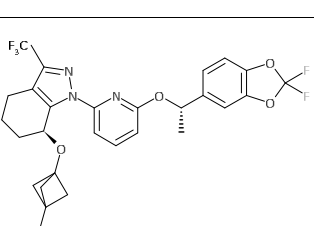
45		Ácido 3-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro- [1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-6-il)etoxi]-4- piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7- tetrahidroindazol-7- il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
46		Ácido 3-[[1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro- [1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-6-il)etoxi]-4- piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7- tetrahidroindazol-7- il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
47		Ácido 4-[[1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro- [1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-6-il)etoxi]-4- piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7- tetrahidroindazol-7- il]oxi]ciclohexanocarboxílico
48		Ácido trans-4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2- difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-6- il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)- 4,5,6,7-tetrahidroindazol-7- il]oxi]ciclohexanocarboxílico
49		Ácido 4-[[1-[5-[rac-(1R)-1-(2,2- difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3- piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7- tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
50		Ácido 4-[[1-[5-[rac-(1S)-1-(2,2- difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3- piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7- tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

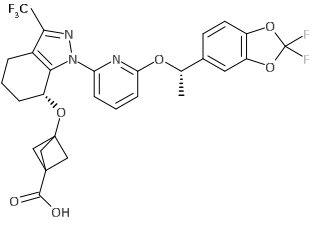
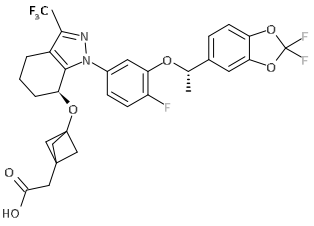
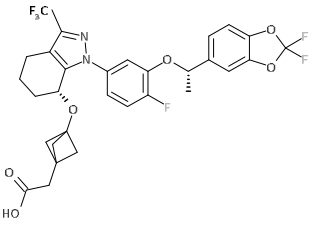
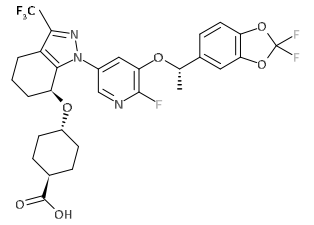
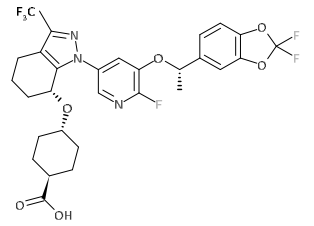
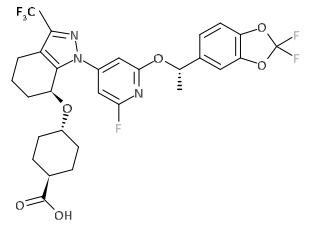
51		Ácido 3-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
52		Ácido 3-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
53		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
54		Ácido trans-4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
55		Ácido trans-4-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
56		Ácido trans-4-[[[(7R)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico

57		Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
58		Ácido 4-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
59		Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
60		Ácido 4-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
61		Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
62		Ácido 3-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

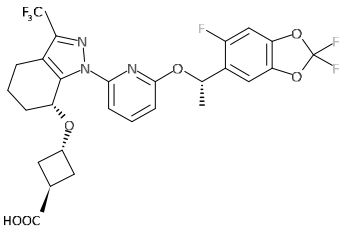
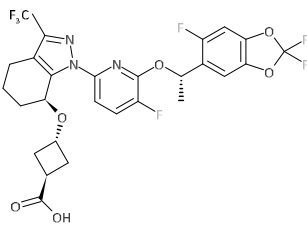
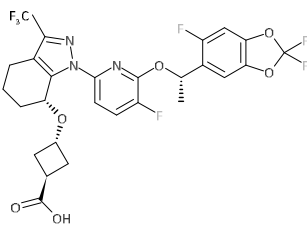
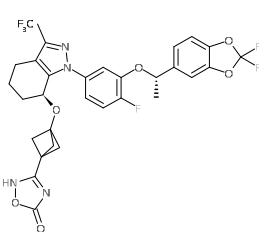
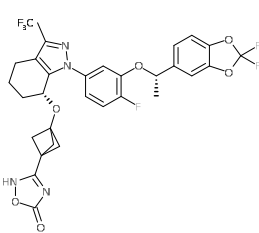
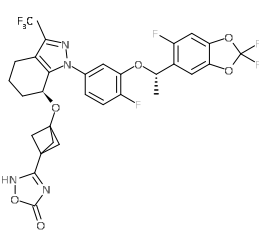
63		Ácido 3-[[[(7R)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
64		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
65		Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
66		Ácido trans-4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
67		Ácido trans-4-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
68		Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

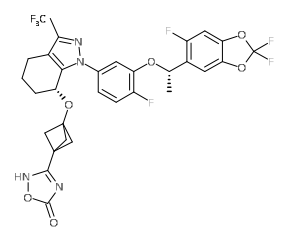
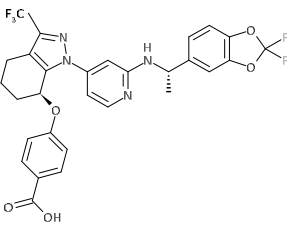
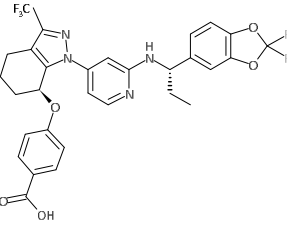
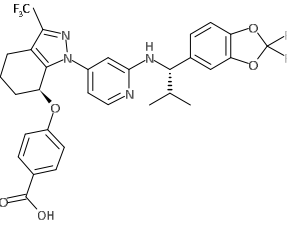
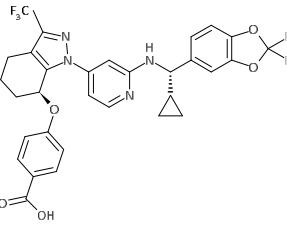
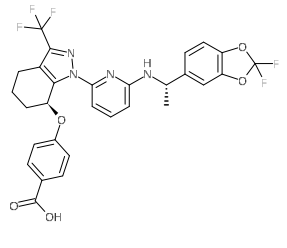
69		Ácido 4-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-il]amino]benzoico
70		Ácido 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-il]sulfanil]benzoico
71		Ácido 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-il]sulfonil]benzoico
72		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-il]sulfanil]benzoico
73		Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-il]sulfanil]benzoico
74 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

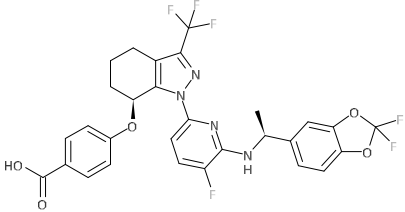
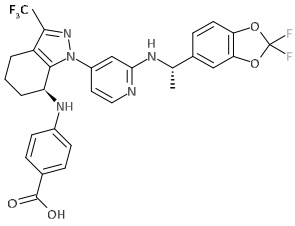
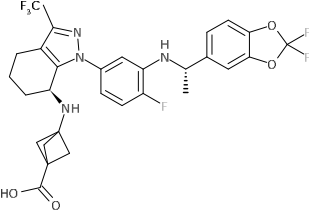
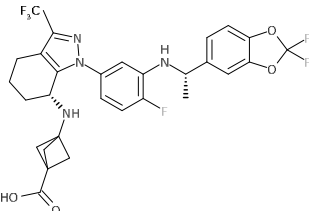
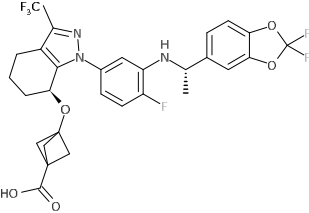
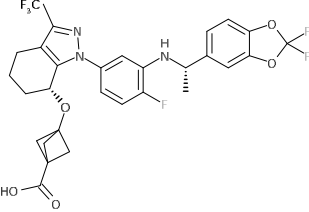
74 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
75 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[6-fluoro-5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
75 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[6-fluoro-5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
76 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
76 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
77 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

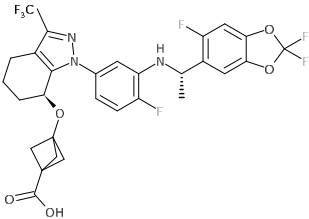
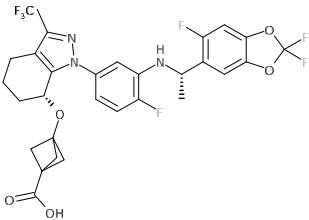
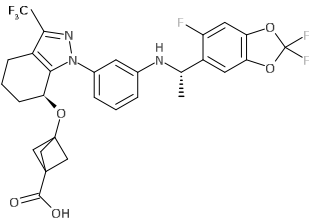
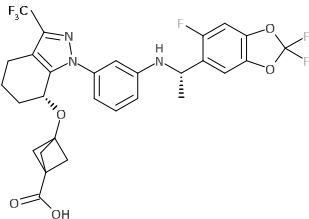
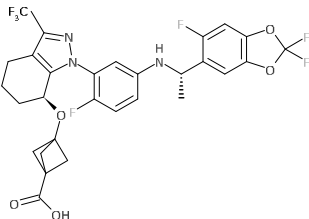
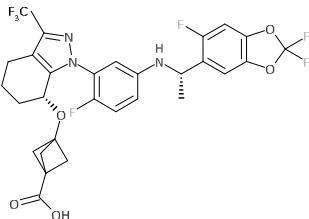
77 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
78 (P1)		Ácido 2-[3-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acético
78 (P2)		Ácido 2-[3-[[[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acético
79 (P1)		Ácido trans-4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
79 (P2)		Ácido trans-4-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
80 (P1)		Ácido trans-4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico

80 (P2)		Ácido trans-4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
81 (P1)		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
81 (P2)		Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
82 (P1)		Ácido trans-4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oximetil]ciclohexanocarboxílico
82 (P2)		Ácido trans-4-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oximetil]ciclohexanocarboxílico
83 (P1)		Ácido trans-3-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclobutanocarboxílico

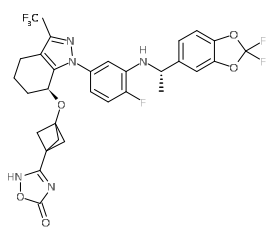
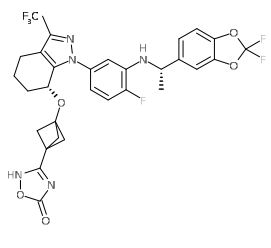
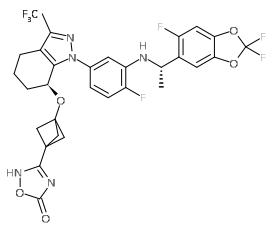
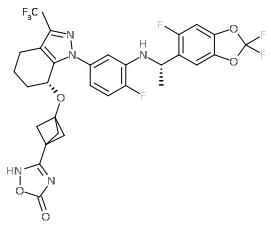
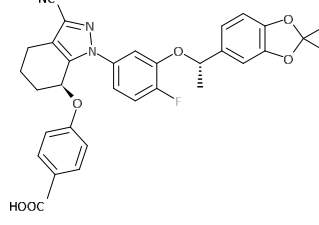
83 (P2)		Ácido trans-3-[[[(7R)-1-[6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclobutanocarboxílico
84 (P1)		Ácido trans-3-[[[(7S)-1-[5-fluoro-6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclobutanocarboxílico
84 (P2)		Ácido trans-3-[[[(7R)-1-[5-fluoro-6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclobutanocarboxílico
85 (P1)		3-[3-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
85 (P2)		3-[3-[[[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
86 (P1)		3-[3-[[[(7S)-1-[4-fluoro-3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

86 (P2)		3-[3-[[[(7R)-1-[4-fluoro-3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
87		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
88		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)propil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
89		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-propil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
90		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(S)-cyclopropil-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
91		Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

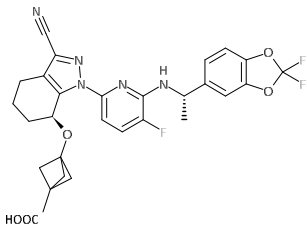
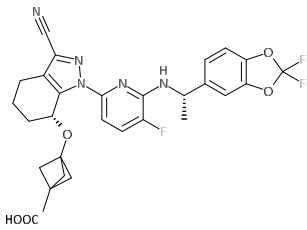
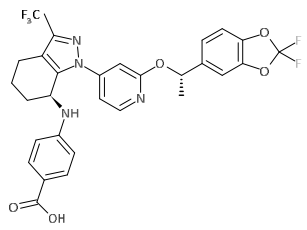
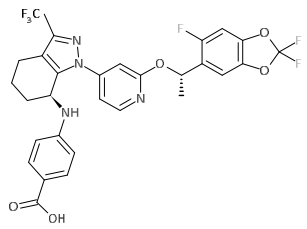
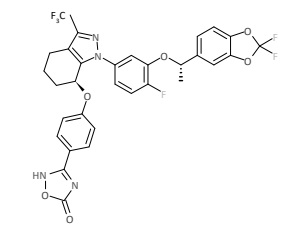
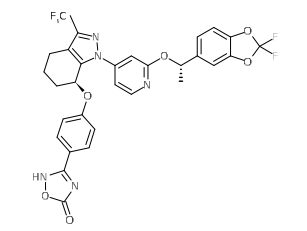
92		Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
93		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico
94 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
94 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
95 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
95 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

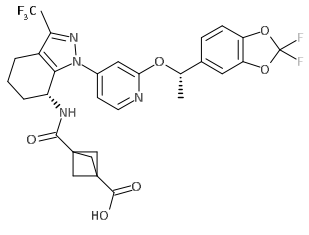
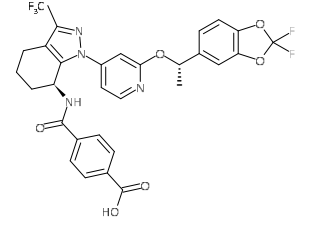
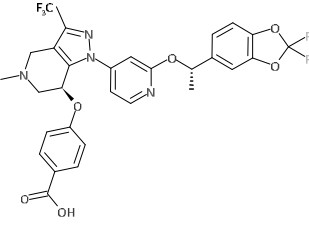
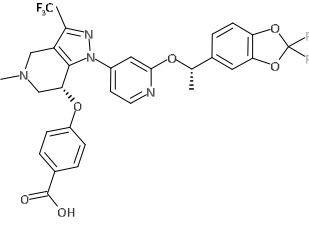
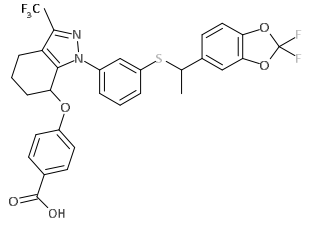
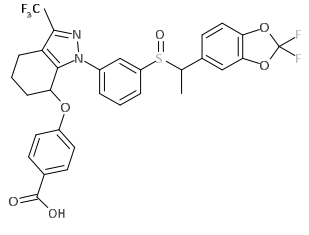
96 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[4-fluoro-3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
96 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[4-fluoro-3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
97 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
97 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
98 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[2-fluoro-5-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
98 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[2-fluoro-5-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

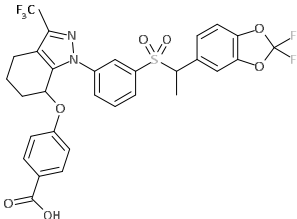
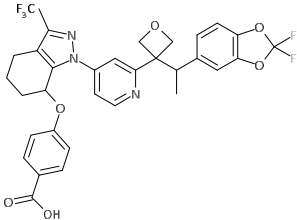
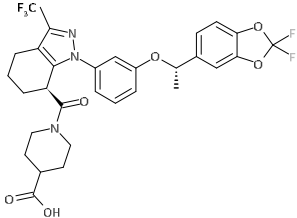
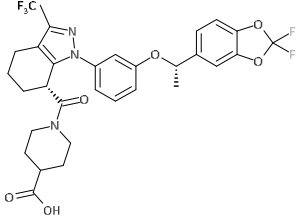
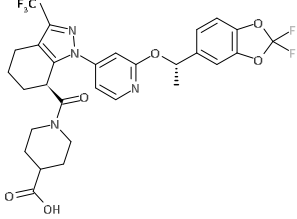
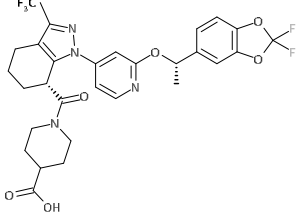
99 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[5-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-2-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
99 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[5-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-2-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
100 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
100 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
101 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
101 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

102 (P1)		3-[3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
102 (P2)		3-[3-[[[(7R)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
103 (P1)		3-[3-[[[(7S)-1-[4-fluoro-3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
103 (P2)		3-[3-[[[(7R)-1-[4-fluoro-3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
104		Ácido 4-[[[(7S)-3-cyano-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

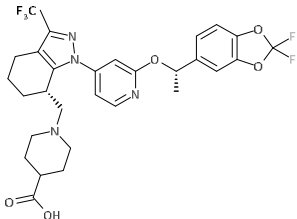
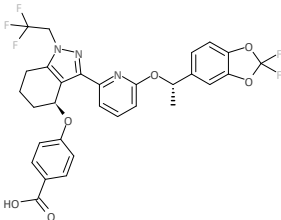
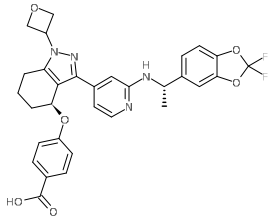
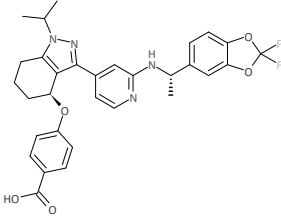
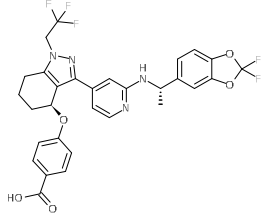
105 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-3-cyano-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxy]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-yl]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
105 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-3-cyano-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxy]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-yl]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
106 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-3-ciano-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-yl]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
106 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-3-ciano-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-yl]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
107 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-3-ciano-1-[4-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-yl]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
107 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-3-ciano-1-[4-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-yl]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

108 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-3-ciano-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-4,5,6,7-tetraidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
108 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-3-ciano-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-4,5,6,7-tetraidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
109		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetraidroindazol-7-il]amino]benzoico
110		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetraidroindazol-7-il]amino]benzoico
111		3-[4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetraidroindazol-7-il]oxi]fenil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
112		3-[4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetraidroindazol-7-il]oxi]fenil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

113		Ácido 3-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]carbamoil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
114		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]carbamoil]benzoico
115 (P1)		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il]oxi]benzoico
115 (P2)		Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il]oxi]benzoico
116		Ácido 4-[[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfanil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
117		Ácido 4-[[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfinil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

118		Ácido 4-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfonil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
119		Ácido 4-[[1-[2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]oxetan-3-il]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
120 (P1)		Ácido 1-[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico
120 (P2)		Ácido 1-[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico
121 (P1)		Ácido 1-[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico
121 (P2)		Ácido 1-[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico

122 (P1)		Ácido 1-[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico
122 (P2)		Ácido 1-[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico
123		Ácido 1-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfonil]piperidina-4-carboxílico
124 (P1)		Ácido 1-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxílico
124 (P2)		Ácido 1-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxílico
125 (P1)		Ácido 1-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxílico

125 (P2)		Ácido 1-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxílico
126		Ácido 4-[[[(4S)-3-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoico
127		Ácido 4-[[[(4S)-3-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoico
128		Ácido 4-[[[(4S)-3-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-isopropil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoico
129		Ácido 4-[[[(4S)-3-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoico

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones

[032] El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se utiliza aquí, se refiere a una cadena de hidrocarburos reta (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o a un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también referido aquí como "carbociclo",

"cicloalifático" o "cicloalquil"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 5 átomos de carbono alifáticos. En otros modos de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. En aún otros modos de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 3 átomos de carbono alifáticos, e incluso en otros modos de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquil") se refiere a un hidrocarburo monocíclico o bicíclico de C_3 – C_{10} que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es completamente aromático, y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los términos "cicloalifático", "carbociclo" y "cicloalquil" se utilizan indistintamente aquí, e incluyen también grupos en los que un anillo cicloalquil está fusionado con uno o más anillos cicloalifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, y sus híbridos tal como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueni)alquilo o (cicloalquil)alqueni.

[033] El término "haloalifático" se refiere a un grupo alifático que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[034] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo recto o ramificado que está sustituido por uno o más átomos de halógeno.

[035] El término "alquilo", tal como se utiliza aquí, es un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado que tiene un número especificado de átomos de carbono. En algunas realizaciones, alquilo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado con tres átomos de carbono (C_3). En algunas realizaciones, alquilo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado con seis átomos de carbono (C_6). En algunas realizaciones, el término "alquilo" incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n–propilo, isopropilo, n–butilo, isobutilo, s–butilo, t–butilo, n–pentilo, isopentilo, s–pentilo, neopentilo y hexilo.

[036] Tal como se utiliza aquí, el término "alquilen" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alquilen" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero positivo, preferentemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena alquilen sustituida es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno metileno son reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido. El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

[037] El término "arilo" usado por sí solo o como parte de una porción más grande, como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros anulares, donde al menos un anillo en el sistema es

aromático y donde cada Anillo en el sistema contiene tres a siete miembros anulares. El término "arilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo arilo". En ciertas realizaciones de la presente revelación, "arilo" se refiere a un sistema anular aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", tal como se usa aquí, el grupo en el cual un anillo aromático está fusionado con uno o más anillos no aromáticos, tal como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantroquinonilo, o tetrahidronaftilo, y similares.

[038] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", utilizados solos o como parte de una porción más grande, por ejemplo, "heteroaralquil" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos de anillo, preferentemente 5, 6 o 9 átomos anulares; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que además de los átomos de carbono, contienen de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", tal como se utilizan aquí, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolínilo, tetrahidroisoquinolínilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede utilizar indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", los cuales incluyen anillos que están opcionalmente sustituidos, incluyendo grupos en los que un anillo heteroarilo está fusionado con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, donde las porciones alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas de forma independiente.

[039] Tal como se utiliza aquí, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se utilizan indistintamente y se refieren a una porción heterocíclica monocíclica de 5 a 7 miembros o heterocíclica bicíclica de 7 a 10 miembros que está saturada o parcialmente insaturada, y que además de los átomos de carbono, tiene uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, según se definió anteriormente. Cuando se utiliza en referencia a un átomo anular de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno

sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolil), NH (como en pirrolidinilo) o +NR (como en pirrolidinilo sustituido en TV). Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo

de carbono que resulte en una estructura estable y cualquiera de los átomos anulares puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, entre otros, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "porción heterocíclica" y "radical heterocíclico" se utilizan indistintamente aquí, e incluyen también grupos en los que un anillo heterociclilo está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tal como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantrolinilo o tetrahidroquinolinilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, donde las porciones alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas de forma independiente.

[040] Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, entre otros, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenil pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "porción heterocíclica" y "radical heterocíclico" se utilizan indistintamente aquí, e incluyen también grupos en los que un anillo heterociclilo está fusionado con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tal como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, donde las porciones alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas de forma independiente.

[041] Como se utiliza aquí, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una porción anular que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" tiene la intención de abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir porciones arilo o heteroarilo, tal como se definen aquí.

[042] Como se describe aquí, los compuestos de la presente revelación pueden contener porciones "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido/a", ya sea precedido por el

término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos de la porción designada son reemplazados por un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en una estructura determinada pueda ser sustituida por más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser tanto el mismo como diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas en esta revelación son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", tal como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines revelados en la presente.

[043] Sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que se puede sustituir con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que se puede sustituir con R° ; $-CH=CHPh$, que se puede sustituir con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridil que se puede sustituir con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(alquileo C_{1-4} \text{ recto o ramificado})O-N(R^\circ)_2$; o $-(alquileo C_{1-4} \text{ recto o ramificado})C(O)O-N(R^\circ)_2$, en donde cada R° se puede sustituir tal como se define debajo y es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros), o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con su(s) átomo(s) interviniente(s), forman un anillo de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo mono o bicíclico que tiene 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, que se puede sustituir tal como se define debajo.

[044] Sustituyentes monovalentes adecuados en $R^\bullet$ (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de $R^\bullet$ junto con sus átomos intervinientes), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ alquileo recto o ramificado) $C(O)OR^\bullet$, o $-SSR^\bullet$ en donde cada $R^\bullet$ está sin sustituir o cuando va precedido de "halo" se sustituye solamente con uno o más halógenos, y se selecciona de manera independiente de C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de $R^\bullet$ incluyen $=O$ y $=S$.

[045] Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^\bullet_2$, $=NNHC(O)R^\bullet$, $=NNHC(O)OR^\bullet$, $=NNHS(O)_2R^\bullet$, $=NR^\bullet$, $=NOR^\bullet$, $-O(C(R^\bullet_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^\bullet_2))_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de $R^\bullet$ se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que se puede sustituir tal como se define debajo, o un anillo no sustituido de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados que se unen a carbonos sustituibles adyacentes de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^\bullet_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de $R^\bullet$ se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que se puede sustituir tal como se define debajo, o un anillo no sustituido de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[046] Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^\bullet$ incluyen halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, o $-NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ está sin sustituir o cuando va precedido de "halo" se sustituye solamente con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[047] Sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático que se puede sustituir tal como se define debajo, OPh no sustituido, o un anillo no sustituido de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o

azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^+ , tomadas junto con su(s) átomo(s) intervinientes forman un anillo no sustituido de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo mono o bicíclico que tiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

- 5 **[048]** Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^+ son independientemente halógeno, $-R^*$, $-(\text{halo}R^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(\text{halo}R^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^{*2}$, o $-NO_2$, en donde cada R^* está sin sustituir o cuando va precedido de “halo” se sustituye solamente con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-4}Ph$, o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo que tiene de 0 a 4
- 10 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

- [049]** Tal como se utiliza en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance de un juicio médico adecuado, son adecuadas para entrar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin causar toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son proporcionales a una relación beneficio/riesgo
- 15 razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el campo. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, que se incorpora a la presente a modo de referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta revelación incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Ejemplos de sales de adición ácida
- 20 farmacéuticamente aceptables y no tóxicas son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos utilizados en el campo como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables
- 25 incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecil-sulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato,
- 30 oleato, oxalato, palmiato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

- [050]** Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y sales de $N(\text{alquil } C_{1-4})_4$. Las sales representativas de metales alcalinos o
- 35 alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales

farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponda, cationes de amonio no tóxicos, amonio cuaternario y aminas formadas utilizando contraiones tal como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[051] La enumeración de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable aquí incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos enumerados. La descripción de una realización para una variable aquí incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o parte de la misma.

[052] El término "muestra biológica", tal como se utiliza aquí, incluye, sin limitación, cultivos celulares o sus extractos; material biopsiado obtenido de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o sus extractos. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

[053] Tal como se utiliza aquí, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de una sustancia (por ejemplo, un agente terapéutico, composición y/o formulación) que produce una respuesta biológica deseada. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sustancia es aquella cantidad que es suficiente, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección, para tratar y/o diagnosticar el inicio de la enfermedad, trastorno y/o afección.

Como apreciarán aquellos con habilidad ordinaria en este campo, la cantidad efectiva de una sustancia puede variar dependiendo de factores tales como el punto final biológico deseado, la sustancia a administrar, la célula o tejido objetivo, etc. Por ejemplo, la cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en una formulación para tratar una enfermedad, trastorno y/o afección es la cantidad que alivia, mejora, reduce la gravedad y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas o características de la enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente efectiva" es al menos una cantidad mínima de un compuesto proporcionado, o una composición que contiene un compuesto proporcionado, que es suficiente para tratar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno asociado al CFTR.

[054] Los términos "tratar", "tratamiento" o "tratando" significan disminuir, suprimir, atenuar, reducir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno mencionado aquí), disminuir la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad. El tratamiento incluye tratar un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección. Sin estar limitado por ninguna teoría, en algunas realizaciones, el tratamiento incluye aumentar la actividad deficiente del CFTR. Si se administra antes de la manifestación clínica de la condición no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no

deseado del sujeto), entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al sujeto contra el desarrollo de la condición no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la condición no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, tiene la intención de disminuir, mejorar o estabilizar la condición no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

5 **[055]** El término "sujeto" al que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, seres humanos (es decir, hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, un lactante, niño, adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, un adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/o otros primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus); mamíferos, incluidos mamíferos comercialmente relevantes como
10 ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros; y/o aves, incluidas aves comercialmente relevantes como pollos, patos, gansos, codornices y/o pavos. Los sujetos preferidos son los seres humanos.

[056] El término "vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo, adyuvante o portador no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del o de los
15 compuestos con el que se formula. Los vehículos, adyuvantes o portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones de los compuestos aquí revelados incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tal como la albúmina sérica humana, sustancias tampón tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados,
20 agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

25 **[057]** Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta revelación que, tras su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta revelación o un metabolito activo o residuo del mismo

[058] La expresión "forma de dosificación unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a
30 una unidad físicamente discreta del agente adecuada para el paciente a ser tratado. Sin embargo, se entenderá que la dosis diaria total de los compuestos y composiciones de la presente revelación será determinada por el médico tratante dentro del alcance de un juicio médico adecuado. El nivel de dosis efectiva específica para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la
35 actividad del compuesto específico utilizado; la composición específica utilizada; la edad, peso

corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la velocidad de excreción de un compuesto específico utilizado; duración del tratamiento; medicamentos utilizados en combinación o coincidentemente con un compuesto específico utilizado, y factores similares bien conocidos en el campo médico.

5 **[059]** Una "respuesta" a un método de tratamiento puede incluir una disminución o mejoría de los síntomas negativos, una disminución en la progresión de una enfermedad o sus síntomas, un aumento en los síntomas beneficiosos o los resultados clínicos, una disminución de los efectos secundarios, la estabilización de la enfermedad, la cura parcial o completa de la enfermedad, entre otros.

10 **[060]** Tal como se utiliza en la presente, "CFTR" significa el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Las alteraciones en la función del canal de iones CFTR se deben a mutaciones de pérdida de función de CFTR. Dichas mutaciones provocan disfunción de las glándulas exocrinas, aclaramiento mucociliar anormal y causan fibrosis quística. La mutación más común de CFTR en pacientes con fibrosis quística (CF) conlleva a la eliminación específica de
15 tres nucleótidos del codón para fenilalanina en la posición 508. Esta mutación, que se encuentra en aproximadamente el 70% de los pacientes con CF en todo el mundo, se conoce como " $\Delta F508$ ". La mutación $\Delta F508$ disminuye la estabilidad del dominio NBD1 CFTR y limita el ensamblaje interdominio de CFTR. Dado que la fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva, un paciente con fibrosis quística que porta la mutación $\Delta F508$ CFTR también debe tener una segunda
20 copia defectuosa de CFTR. Se han identificado aproximadamente 2000 mutaciones diferentes de CFTR que causan fibrosis quística en pacientes con CF. Los pacientes con fibrosis quística que portan la mutación $\Delta F508$ de CFTR pueden ser homocigotos para esa mutación ($\Delta F508/\Delta F508$). Los pacientes con fibrosis quística también pueden ser heterocigotos para $\Delta F508$, si el segundo alelo de CFTR que tienen dichos pacientes contiene una mutación diferente de pérdida de función
25 de CFTR. Tales mutaciones de CFTR incluyen, entre otras, G542X, G551D, N1303K, W1282X, R553X, R117H, R1162X, R347P, G85E, R560T, A455E, $\Delta I507$, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P y G1349D.

[061] Tal como se utiliza en la presente, el término "modulador de CFTR" se refiere a un compuesto que aumenta la actividad de CFTR. En ciertos aspectos, un modulador de CFTR es un
30 corrector de CFTR o un potenciador de CFTR o un compuesto de doble acción que tiene actividades de un corrector y un potenciador.

[062] Tal como se utiliza en la presente, el término "corrector de CFTR" se refiere a un compuesto que aumenta la cantidad de proteína funcional CFTR en la superficie celular, y por lo tanto mejora la función del canal CFTR. Los correctores de CFTR "rescatan" parcialmente el mal
35 plegamiento de CFTR, lo que permite la maduración y expresión funcional de la proteína CFTR

que contiene una mutación causante de la fibrosis quística en la superficie celular. Ejemplos de correctores incluyen, pero no se limitan a, VX-809, VX-661, VX-152, VX-440, VX-983 y GLPG2222. Dichos compuestos pueden interactuar directamente con la proteína CFTR, modificando su plegamiento y maduración conformacional durante la síntesis.

5 **[063]** Tal como se utiliza en la presente, el término “potenciador de CFTR” se refiere a un compuesto que aumenta la actividad del canal de iones de la proteína CFTR ubicada en la superficie celular, lo que resulta en un transporte iónico mejorado. Los potenciadores de CFTR reparan las funciones defectuosas del canal causadas por mutaciones. Ejemplos de potenciadores incluyen, pero no se limitan a, ivacaftor (VX770), ivacaftor deuterado (CPT 656), genisteína y
10 GLPG1837.

[064] Tal como se utiliza en la presente, el término “chaperona farmacológica de CFTR” (PC, por sus siglas en inglés) se refiere a compuestos que estabilizan la proteína CFTR en su estado nativo al unirse directamente a la proteína.

[065] Tal como se utiliza en la presente, el término “regulador de proteostasis de CFTR” (PR, por sus siglas en inglés) se refiere a compuestos que mejoran la eficiencia del plegamiento de proteínas dentro de la célula. Los PR pueden alterar la actividad de la maquinaria transcripcional, de plegamiento y/o tráfico de membrana, así como impedir la degradación de conformaciones parcialmente plegadas, pero funcionales, en el retículo endoplásmico (ER, por sus siglas en inglés) o membrana plasmática.

20 **[066]** Tal como se utiliza en la presente, “enfermedad o afección de CFTR” se refiere a una enfermedad o afección asociada con actividad deficiente de CFTR, por ejemplo, fibrosis quística, ausencia bilateral congénita de conductos deferentes (CBAVD), pancreatitis aguda, recurrente o crónica, bronquiectasia diseminada, asma, aspergilosis pulmonar alérgica, enfermedades pulmonares relacionadas con el tabaquismo, tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
25 (EPOC), sinusitis crónica, enfermedad del ojo seco, deficiencia de proteína C, lipoproteinemia A-beta, enfermedad de almacenamiento lisosomal, quilomicronemia tipo 1, enfermedad pulmonar leve, deficiencias en el procesamiento de lípidos, angioedema hereditario tipo 1, coagulación-fibrinólisis, hemocromatosis hereditaria, síndrome metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica, estreñimiento, insuficiencia pancreática, enfisema hereditario y síndrome de Sjögren.

30 **[067]** Tal como se utiliza en la presente, el término “combinación,” “combinado/a,” y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta revelación. Por ejemplo, un compuesto de la presente revelación puede administrarse junto con otro agente terapéutico simultánea o secuencialmente en formas de dosificación unitarias separadas o juntos en una sola forma de dosificación unitaria. En
35 consecuencia, la presente revelación proporciona una forma de dosificación unitaria única que

comprende un compuesto proporcionado, un agente terapéutico adicional y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

Realizaciones Alternativas

[068] En una realización alternativa, los compuestos que se describen en la presente también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, hidrógeno puede ser ^2H (D o deuterio) o ^3H (T o tritio); carbono puede ser, por ejemplo, ^{13}C o ^{14}C ; oxígeno puede ser, por ejemplo, ^{18}O ; nitrógeno puede ser, por ejemplo, ^{15}N , y similares. En otras realizaciones, un isótopo particular (por ej., ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , o ^{15}N) puede representar por lo menos 1%, por lo menos 5%, por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, por lo menos 50%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, por lo menos 75%, por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90%, por lo menos 95%, por lo menos 99%, o por lo menos 99,9% de la abundancia isotópica total de un elemento que ocupa un sitio específico del compuesto.

Composiciones Farmacéuticas

[069] En algunas realizaciones, la presente revelación proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones contempladas en la presente es tal que es efectiva para modular mediblemente CFTR, o una mutante del mismo, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta revelación es tal que es efectiva para modular de forma cuantificable CFTR, o una mutante del mismo, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, una composición contemplada por esta revelación está formulada para su administración a un paciente que necesite dicha composición. En algunas realizaciones, una composición contemplada por esta revelación está formulada para su administración oral a un paciente.

[070] En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones contempladas en la presente es tal que es efectiva para modular de manera cuantificable una proteína, en particular CFTR, o una mutante del mismo, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta revelación es tal que es efectiva para modular de manera cuantificable CFTR, o una mutante del mismo, en una muestra biológica o en un paciente.

[071] En algunas realizaciones, las composiciones de la presente revelación pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante aerosol inhalado, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o mediante un reservorio implantado. En algunas realizaciones preferidas, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o

intravenosa. En algunas realizaciones, las formas inyectables estériles de las composiciones que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula (A) pueden ser suspensiones acuosas u oleosas. En algunas realizaciones, las suspensiones se pueden formular según técnicas conocidas en el campo utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

- 5 En algunas realizaciones, la preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable parenteralmente, por ejemplo, como una solución en 1,3–butanodiol. En algunas realizaciones, entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. En algunas realizaciones, otros ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceites fijos estériles que se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión.

[072] El término "parenteral" según se utiliza en la presente incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intra–sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal.

- 15 **[073]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula (A) pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, que incluye, pero no se limita a, cápsulas, tabletas, suspensiones acuosas o soluciones. En algunas realizaciones, se utilizan portadores como lactosa y almidón de maíz. También se suelen añadir agentes lubricantes, como estearato de magnesio. En algunas realizaciones, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. En algunas realizaciones, cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, se combina un ingrediente activo con agentes emulsionantes y de suspensión. En algunas realizaciones, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

- 25 **[074]** Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto de Fórmula (A) se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente adecuado que no irrite y sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal, y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el medicamento. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

- 30 **[075]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto de Fórmula (A) también se pueden administrar tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, como enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Se pueden preparar formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento adecuado que
- 35

contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta revelación incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[076] Las composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto de la Fórmula (A) también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, utilizando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/o otros agentes convencionales de solubilización o dispersión.

[077] En algunas realizaciones, una cantidad de un compuesto de la presente revelación que se puede combinar con los materiales portadores para producir una composición en una sola forma de dosificación variará según el huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0,01–100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

Métodos de Uso de los Compuestos de la Presente Revelación

[078] Como se analizó anteriormente, CFTR está compuesto por dos dominios que atraviesan la membrana de seis segmentos (MSD1 y MSD2), dos dominios de unión a nucleótidos (NBD1 y NBD2), una región reguladora I y cuatro bucles citosólicos (CL1–4). La proteína CFTR se encuentra principalmente en la membrana apical de las células epiteliales, donde funciona para transportar aniones, incluyendo cloruro, bicarbonato y tiocianato, hacia dentro y fuera de la célula. La mutación más frecuente de CFTR es la delección en marco de fenilalanina en el residuo 508 ($\Delta F508$) en el primer dominio de unión a nucleótidos (NBD1). La mutación tiene varios efectos perjudiciales en la producción de CFTR en el ER, su plegamiento correcto, su movimiento hacia la membrana plasmática y su función normal como un canal iónico para la célula.

[079] Uno de los efectos negativos es que el dominio NBD1 está parcial o incorrectamente plegado, lo cual es reconocido dentro de la célula como una proteína aberrante y marcada para su eliminación mediante la degradación asociada al retículo endoplasmático (ERAD) a través del sistema ubiquitina–proteasoma (UPS). Si una proteína CFTR parcial o incorrectamente plegada

emerge del retículo endoplasmático, la proteína debe viajar a la membrana plasmática a través de una compleja glicosilación en el compartimento de Golgi y ser insertada funcionalmente. En CFTR de tipo salvaje, solo el 20–40% de CFTR alcanza la membrana plasmática, lo que indica que CFTR presenta inestabilidad energética en los dominios individuales de NBD, un ensamblaje lento del dominio y una cinética de ERAD relativamente rápida, lo que contribuye a un plegamiento ineficiente y sensibiliza a CFTR a perturbaciones estructurales causadas por mutaciones.

[080] En CFTR de tipo salvaje, el dominio NBD1 se pliega de manera co–traduccional, mientras que los otros dominios se pliegan de manera post–traduccional. El CFTR mutado $\Delta F508$ tiene un plegamiento deteriorado en NBD1, pero su estructura de cadena y estabilidad termodinámica son similares a CFTR de tipo salvaje. Con una cinética de plegamiento retrasada, el CFTR mutado $\Delta F508$ NBD1 tiene una energía de activación de plegamiento aumentada. La falta de un plegamiento adecuado resulta en la exposición de residuos hidrofóbicos en la superficie de NBD1, lo que causa la agregación con otras proteínas de CFTR. Por lo tanto, la temperatura de agregación de CFTR mutado disminuye de 41 °C a 33 °C. Este nivel de inestabilidad crea un mayor porcentaje de CFTR mutante mal plegado a temperatura fisiológica (37 °C en humanos). El CFTR mutante sufre de defectos de plegamiento tanto cinéticos como termodinámicos. Los estabilizadores de CFTR pueden abordar estos defectos de plegamiento, pero se ha demostrado que la corrección completa de la energía del plegamiento del NBD1 mutante no resulta en el procesamiento biosintético de CFTR, lo que subraya la necesidad de una estabilidad en la interfaz también.

[081] Los correctores de CFTR revelados pueden interactuar con el dominio NBD para estabilizar la posición correcta plegada R, de modo que CFTR no sea etiquetado para su eliminación de la célula. La conservación del plegamiento correcto permite que CFTR funcione como un canal de iones cloruro a niveles similares a los de CFTR de tipo salvaje. En algunas realizaciones, los correctores de CFTR revelados pueden mejorar el rendimiento de CFTR de tipo salvaje.

[082] Los estabilizadores de CFTR pueden funcionar en combinación con otros agentes terapéuticos tal como los correctores de CFTR que promueven la salida de $\Delta 508$ CFTR del retículo endoplasmático y acumulación en la membrana plasmática. Aumentar la cantidad de CFTR en la superficie celular puede resultar en una conductancia mejorada de cloruro después de la activación del canal por potenciadores y un agonista de cAMP. Por lo tanto, se revelan combinaciones de estabilizadores de CFTR con correctores de CFTR y potenciadores, opcionalmente con agonistas de cAMP u otro agente terapéutico, según se describe a continuación.

[083] Se revelan en la presente métodos para tratar la actividad deficiente de CFTR en una célula, que comprenden el contacto de la célula con un compuesto de la Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el contacto de la célula se da en

un sujeto que lo necesite, tratando así una enfermedad o trastorno mediado por la actividad deficiente de CFTR.

[084] Además, se revelan métodos para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la actividad deficiente de CFTR que comprenden la administración de un compuesto de la Fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, preferiblemente un ser humano. En algunas realizaciones, la enfermedad está asociada con la regulación de los volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales, especialmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias tal como la fibrosis quística (CF) o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

[085] Tales enfermedades y condiciones incluyen, pero no se limitan a, fibrosis quística, asma, EPOC inducida por humo, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación y fibrinólisis, deficiencia de la proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofisiológica, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, enfermedad dentatorubral-pallidolusian, distrofia miotónica, encefalopatías espongiiformes, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, enfermedad de Sjögren, osteoporosis, osteopenia, curación y crecimiento óseo, reparación ósea, regeneración ósea, reducción de la resorción ósea, aumento de la deposición ósea, síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita, síndrome de Bartter tipo III, enfermedad de Dent, hiperekplexia, epilepsia, hiperekplexia, enfermedad de almacenamiento lisosomal, síndrome de Angelman, disquinesia ciliar primaria (PCD), PCD con situs inversus, PCD sin situs inversus y aplasia ciliar.

[086] Tales enfermedades y condiciones incluyen, pero no se limitan a, fibrosis quística, ausencia

bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), pancreatitis aguda, recurrente o crónica, bronquiectasia diseminada, asma, aspergilosis pulmonar alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sinusitis crónica, enfermedad del ojo seco, deficiencia de proteína C, abetalipoproteinemia, enfermedad de almacenamiento lisosomal, quilomicronemia tipo 1, enfermedad pulmonar leve, deficiencias en el procesamiento de lípidos, angioedema hereditario tipo 1, coagulación–fibrinólisis, hemocromatosis hereditaria, síndrome metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica, estreñimiento, insuficiencia pancreática, enfisema hereditario y síndrome de Sjögren. En algunas realizaciones, la enfermedad es fibrosis quística.

[087] Se proporcionan en la presente métodos de tratamiento de la fibrosis quística, que comprenden la administración a un sujeto que lo necesite, de un compuesto tal como se revela en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan métodos de disminución de la gravedad de la fibrosis quística, que comprenden la administración a un sujeto que lo necesite, de un compuesto tal como se revela en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto tiene riesgo de desarrollar fibrosis quística, y la administración se lleva a cabo antes del inicio de los síntomas de fibrosis quística en el sujeto.

[088] Se proporcionan en la presente compuestos tal como se revelan aquí para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad deficiente de CFTR. También se proporcionan usos de un compuesto tal como se revela en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad deficiente de CFTR.

[089] Se proporcionan en la presente kits para su uso en la medición de la actividad de CFTR o un fragmento del mismo en una muestra biológica in vitro o in vivo. El kit puede contener: (i) un compuesto tal como se revela aquí, o una composición farmacéutica que comprenda el compuesto revelado, y (ii) instrucciones para: a) poner en contacto el compuesto o la composición con la muestra biológica; y b) medir la actividad de dicho CFTR o un fragmento del mismo. En algunas realizaciones, la muestra biológica es material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, otros fluidos corporales o extractos de los mismos. En algunas realizaciones, el mamífero es un humano.

Tratamientos de Combinación

[090] Tal como se utiliza en la presente, el término “terapia combinada” significa administrar a un sujeto (por ejemplo, humano) dos o más moduladores de CFTR, o un modulador de CFTR y un agente tal como antibióticos, inhibidores de EnaC, inhibidores de reductasa de GSNO (S–nitrosotiol, s–nitroglutaciona) , y una terapia o sistema de corrección CRISPR Cas (tal como se describe en US 2007/0022507 y similares). En algunas realizaciones, terapia combinada incluye

administración de un compuesto que se describe en la presente con un compuesto que modula las actividades de la proteína CFTR o ABC (por ejemplo, como se describe en WO2018167690A1 y similares).

[091] En ciertas realizaciones, el método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad deficiente de CFTR comprende la administración de un compuesto tal como se revela en la presente conjuntamente con uno o más de otros agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, se administra un solo agente terapéutico adicional. En otras realizaciones, se administran al menos dos agentes terapéuticos adicionales.

[092] En ciertas realizaciones, el método de prevención de una enfermedad o afección mediada por la actividad deficiente de CFTR comprende la administración de un compuesto según se revela en la presente conjuntamente con uno o más otros agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, se administra un solo agente terapéutico adicional. En otras realizaciones, se administran al menos dos agentes terapéuticos adicionales

[093] Los agentes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, inhibidores de EnaC, agentes mucolíticos, moduladores de la reología del moco, broncodilatadores, antibióticos, agentes antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, agentes moduladores de canales iónicos, agentes terapéuticos utilizados en terapia génica o de ARNm, agentes que reducen el líquido de superficie de las vías respiratorias y/o reducen el pH de la superficie de las vías respiratorias, correctores de CFTR y potenciadores de CFTR, u otros agentes que modulan la actividad de CFTR. Otros tratamientos incluyen componentes de composiciones liposomales tal como los que se describen en WO2012/170889, oligonucleótidos híbridos que facilitan la escisión del ARN tal como los que se describen en WO2016/130943, y oligonucleótidos de cadena sencilla que modulan la expresión génica tal como los que se describen en WO2016/130929.

[094] En algunos modos de realización, al menos un agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más moduladores de CFTR, uno o más correctores de CFTR y uno o más potenciadores de CFTR.

[095] Ejemplos no limitativos de terapias adicionales incluyen VX-770 (Ivacaftor), VX-809 (Lumacaftor, ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropano-1-carboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, VX-661 (Tezacaftor, (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano-1-carboxamida, VX-983, VX-152, VX-440, VX-445, VX-659, VX-371, Orkambi, Ataluren (PTC 124) (ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-1, 2,4-oxadiazol-3-il]benzoico), PTI-130 (Proteostasis), PTI-801, PTI-808, PTI-428, N91115.74 (cavosonstat), compuestos QBW251 (Novartis) descritos en WO2011113894, compuestos de N30 Pharmaceuticals (por ejemplo, WO 2014/186704), ivacaftor deuterado (por ejemplo, CTP-656 o VX-561), GLPG 2222, GLPG2451, GLPG3067, GLPG2851,

GLPG2737, GLPG 1837 (N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]piran-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamide), GLPG 2665 (Galapagos), FDL 169 (Flatley Discovery lab), FDL 176, FDL438, FDL304, FD2052160, FD1881042, FD2027304, FD2035659, FD2033129, FD1860293, CFFT-Pot01, CFFT-Pot-02, P-1037, glicerol, fenilbutirato, y similares.

- 5 **[096]** Ejemplos no limitativos de agentes antiinflamatorios son N6022 (ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-yl)fenil)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico), ibuprofeno, lenabasum (anabasum), acebilustat (CTX-4430), LAU-7b, POL6014, ácido docosahexaenoico, alfa-1 antitripsina, sildenafil. Los agentes terapéuticos adicionales también incluyen, pero no se limitan a, un agente mucolítico, un modificador de la reología del moco (como solución salina hipertónica, manitol y terapia basada en oligosacáridos), un broncodilatador, un antiinfeccioso (tal como tazobactam, piperacilina, rifampicina, meropenem, ceftazidima, aztreonam, tobramicina, fosfomicina, azitromicina, amitriptilina, vancomicina, galio y colistina), un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un modulador de CFTR que no sea un compuesto de la presente revelación y un agente nutricional. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir
- 10 tratamientos para condiciones comórbidas de la fibrosis quística, tal como la insuficiencia pancreática exocrina que puede ser tratada con pancrelipasa o liprotamasa.

- [097]** Los ejemplos de potenciadores de CFTR incluyen, pero no se limitan a, Ivacaftor (VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293, GLPG2451, GLPG1837, y N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4H-thieno[2,3-c]piran-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamide. Ejemplos de
- 20 potenciadores también se revelan en publicaciones: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014180562, WO2015018823, y solicitud de patente de EE. UU. Ser. Nos. 14/271.080, 14/451.619 y 15/164.317.

- 25 **[098]** Ejemplos no limitativos de correctores incluyen Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxí-2-metilpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}cyclopropanocarboxamida (VX-661), VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, VX-152, VX-440, FDL169, FDL304, FD2052160, y FD2035659. Ejemplos de correctores también se revelan en US20160095858A1, y solicitud de EE. UU. Ser. Nos. 14/925.649 y 14/926.727.

- 30 **[099]** En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un amplificador de CFTR. Los amplificadores de CFTR mejoran el efecto de los moduladores de CFTR conocidos, tal como potenciadores y correctores. Ejemplos de amplificadores de CFTR incluyen PTI130 y PTI-428. También se revelan ejemplos de amplificadores en publicaciones: WO2015138909 y WO2015138934.

- 35 **[0100]** En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente que reduce la

actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (EnaC), ya sea directamente mediante el bloqueo del canal o indirectamente mediante la modulación de proteasas que conducen a un aumento en la actividad de EnaC (por ejemplo, proteasas de serina, proteasas activadoras de canal). Ejemplos de tales agentes incluyen camostat (un inhibidor de proteasas tipo tripsina),
 5 QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolytic, amilorida, AZD5634 y VX-371. También se pueden encontrar agentes adicionales que reducen la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (EnaC), por ejemplo, en la Publicación PCT No. WO2009074575 y WO2013043720; y en la Patente de EE. UU. No. 8.999.976.

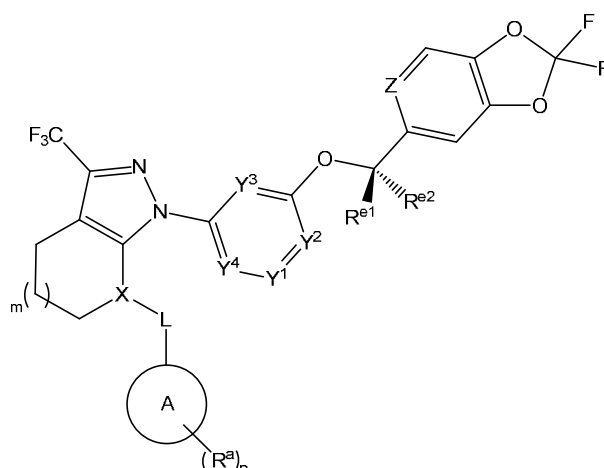
[0101] En una realización, el inhibidor de EnaC es VX-371.

10 **[0102]** En una realización, el inhibidor de EnaC es SPX-101 (S18).

Realizaciones Enumeradas

[0103] La presente revelación incluye realizaciones 1-30 enumeradas:

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):



15 (I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

A se selecciona del grupo integrado por carbociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

20 L se selecciona del grupo integrado por un enlace, -O-, -S-, -S(O)₂-, -CH₂-, -C(O)-, y -N(H)-; X es N o C;

Y¹ se selecciona del grupo integrado por -C(H)=, -C(F)=, y -N=;

Y² se selecciona del grupo integrado por -C(H)=, -C(F)=, y -N=;

Y³ se selecciona del grupo integrado por -C(H)=, -C(F)=, y -N=;

25 Y⁴ se selecciona del grupo integrado por -C(H)=, -C(F)=, y -N=;

Z se selecciona del grupo integrado por -C(H)=, -C(F)=, y -N=;

cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo integrado por halógeno, opcionalmente sustituido C_1-C_3 alifático, y $-COOH$;

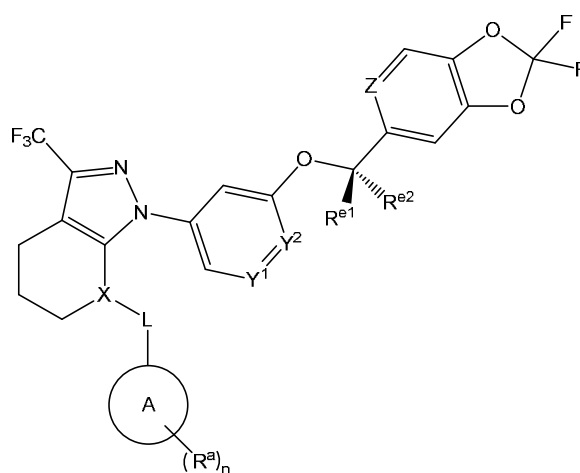
R^{e1} se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , y cicloalquilo C_3-C_5 ;

R^{e2} se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , y cicloalquilo C_3-C_5 ;

5 m es 0–2; y

n es 0–5.

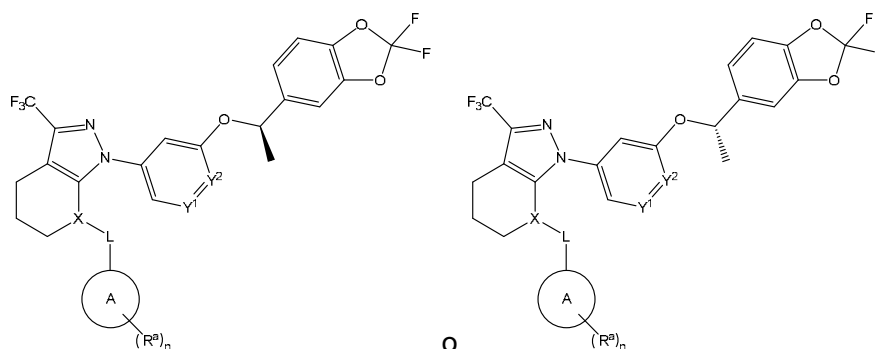
2. El compuesto de la realización 1, en donde el compuesto está representado por (I–a) o (I–b)



(I–a)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la realización 1, en donde el compuesto está representado por Fórmula (I–b1) o (I–b2)



(I–b1)

(I–b2)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–3, en donde X es C .

5. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–4, en donde L es $-O-$.

6. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–3, en donde X es N .

7. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–6, en donde L se selecciona del grupo

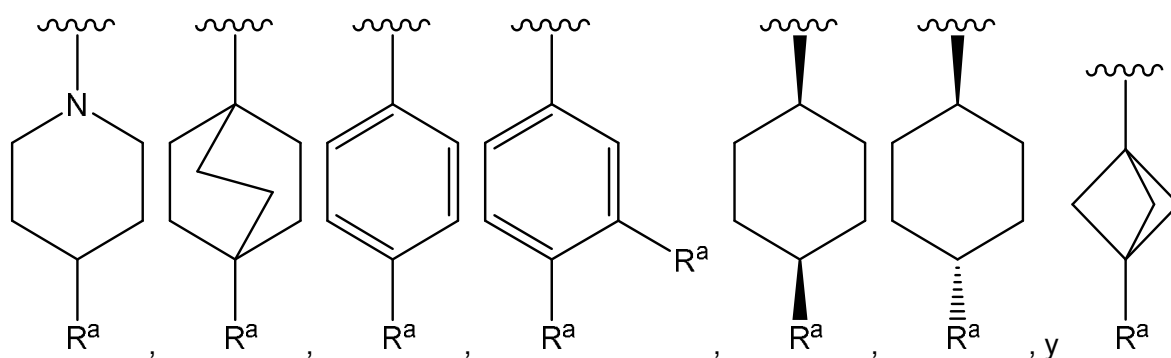
integrado por $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2-$, y $-\text{C}(\text{O})-$.

8. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–6, en donde L es $-\text{CH}_2-$.

9. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–8, en donde A se selecciona del grupo integrado por carbociclilo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, y fenilo opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–8, en donde A se selecciona del grupo integrado por Ciclohexilo opcionalmente sustituido, biciclo[1.1.1]pentilo opcionalmente sustituido, biciclo[2.2.2]octilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, y fenilo opcionalmente sustituido.

10 11. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–8, en donde A se selecciona del grupo integrado por



12. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–11, en donde cada R^a se selecciona de manera independiente del grupo integrado por metilo y $-\text{COOH}$.

15 13. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–12, en donde n es 1–5 y al menos un caso de R^a es $-\text{COOH}$.

14. El compuesto de la realización 11, en donde R^a es $-\text{COOH}$.

15. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–14, en donde Y^1 es $-\text{C}(\text{H})=$ o $-\text{N}=$, y Y^2 es $-\text{C}(\text{H})=$ o $-\text{N}=$.

20 16. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–14, en donde Y^1 es $-\text{C}(\text{H})=$ y Y^2 es $-\text{C}(\text{H})=$.

17. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–14, en donde Y^1 es $-\text{N}=$ y Y^2 es $-\text{C}(\text{H})=$.

18. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–14, en donde Y^1 es $-\text{C}(\text{H})=$ y Y^2 es $-\text{N}=$.

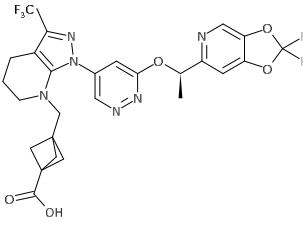
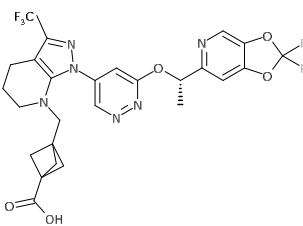
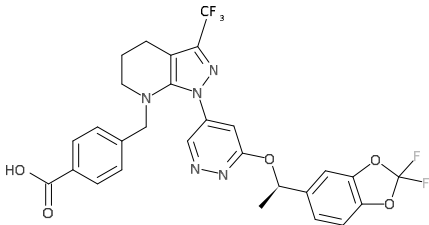
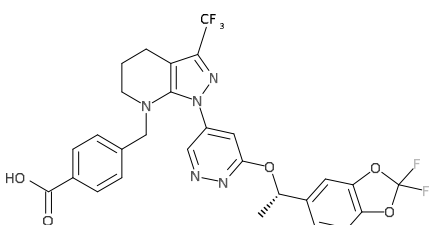
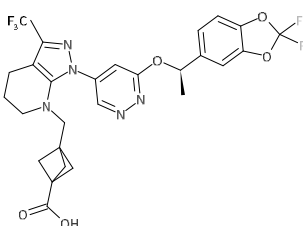
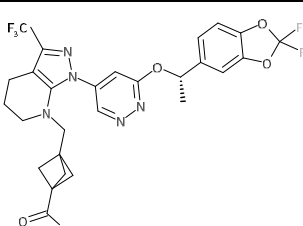
19. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–14, en donde Y^1 es $-\text{N}=$ y Y^2 es $-\text{N}=$.

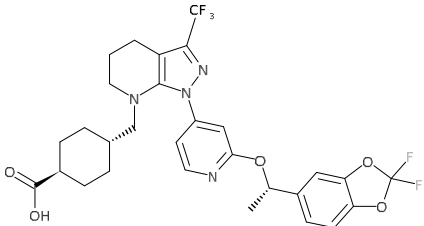
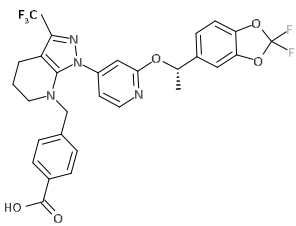
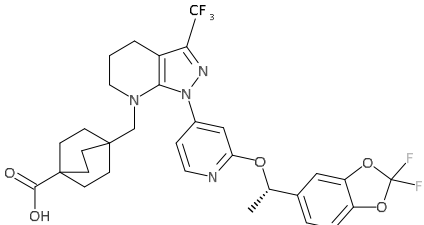
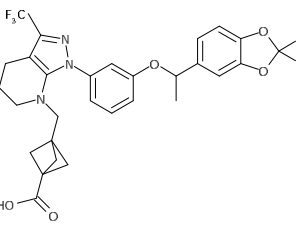
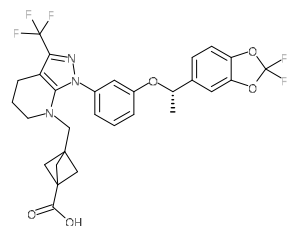
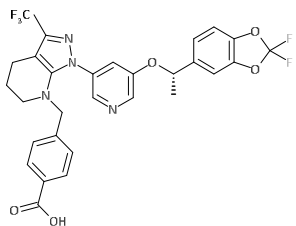
25 20. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–19, en donde Z es $-\text{C}(\text{H})=$.

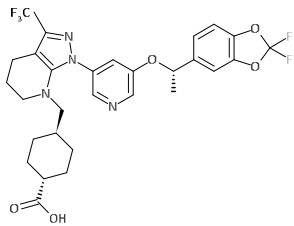
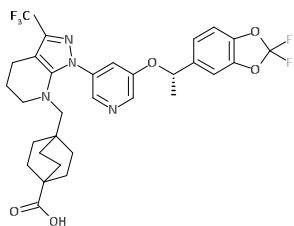
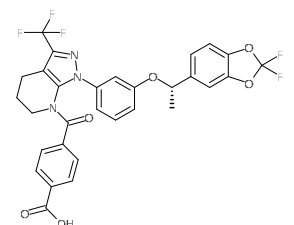
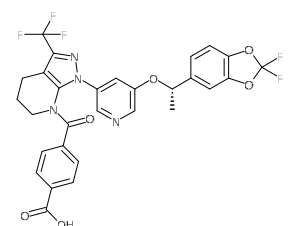
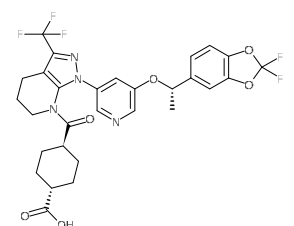
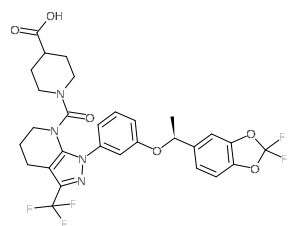
21. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–19, en donde Z es $-\text{N}=$.

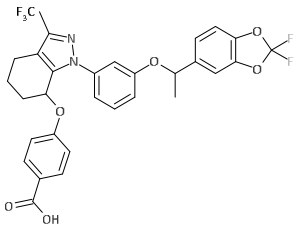
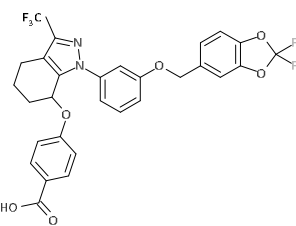
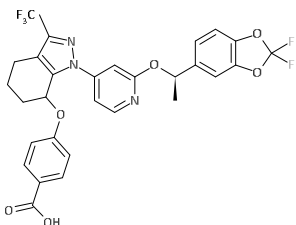
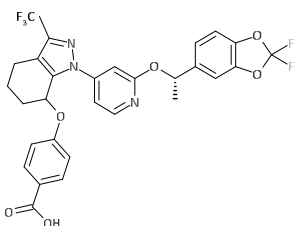
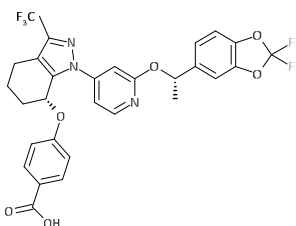
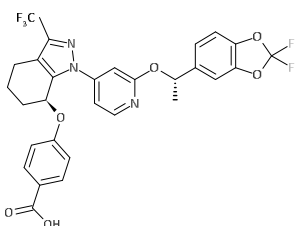
22. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1–19, en donde Z es $-\text{C}(\text{F})=$.

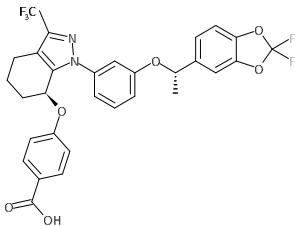
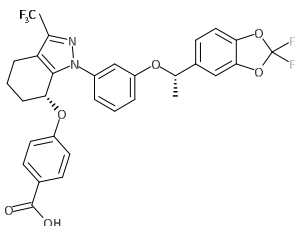
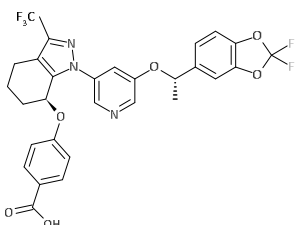
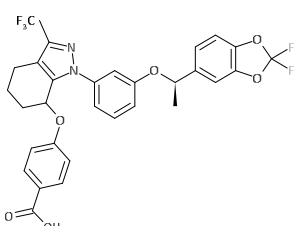
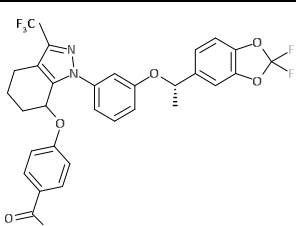
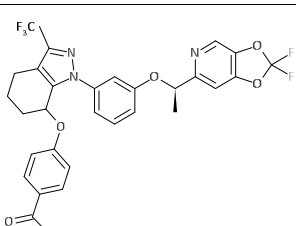
23. Un compuesto seleccionado del grupo integrado por

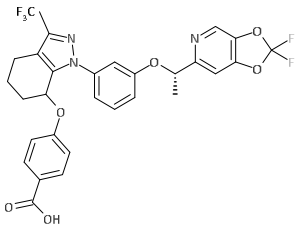
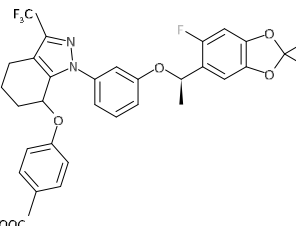
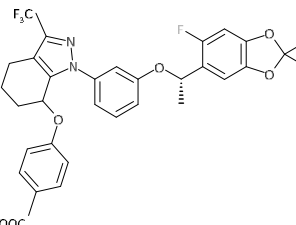
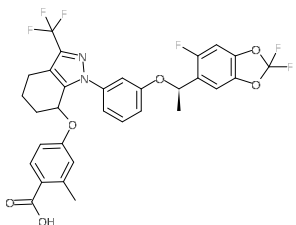
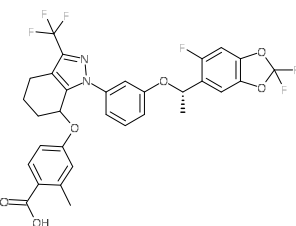
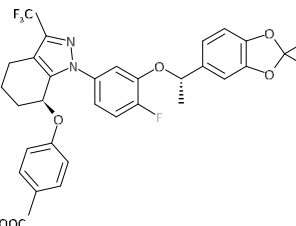
Ex. No.	Estructura	Nombre IUPAC
1		Ácido 3-[[1-[6-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-dioxolo[4,5-c]piridin-6-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
2		Ácido 3-[[1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-dioxolo[4,5-c]piridin-6-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
3		Ácido 4-[[1-[6-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]benzoico
4		Ácido 4-[[1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]benzoico
5		Ácido 3-[[1-[6-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
6		Ácido 3-[[1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

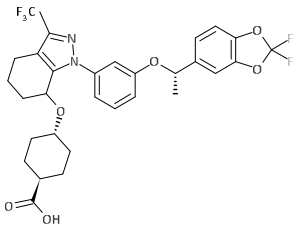
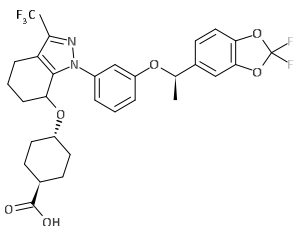
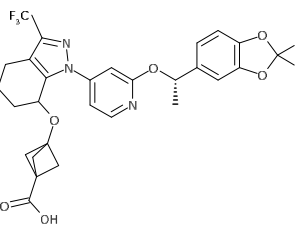
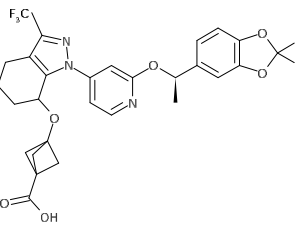
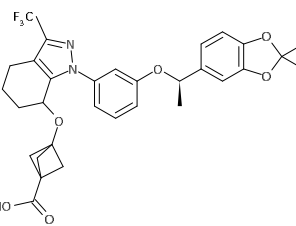
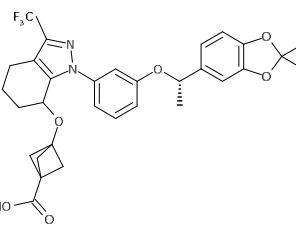
7		Ácido trans-4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]ciclohexanocarboxílico
8		Ácido 4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]benzoico
9		Ácido 4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
10		Ácido 3-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
11		Ácido 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
12		Ácido 4-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]benzoico

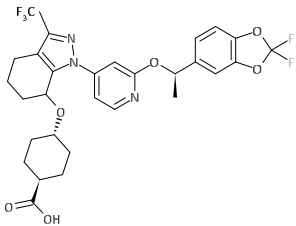
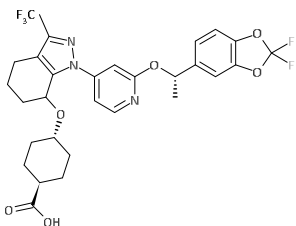
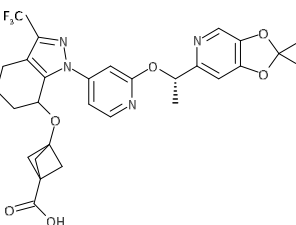
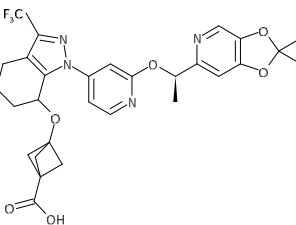
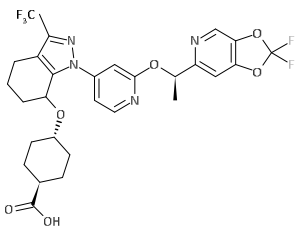
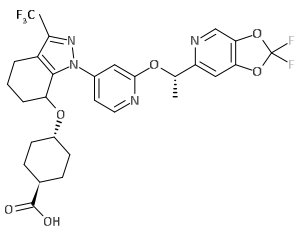
13		Ácido trans-4-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]ciclohexanocarboxílico
14		Ácido 4-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
15		Ácido 4-[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil]benzoico
16		Ácido 4-[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil]benzoico
17		Ácido trans-4-[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil]ciclohexanocarboxílico
18		Ácido 1-[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico

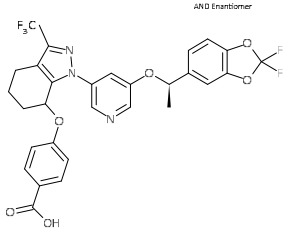
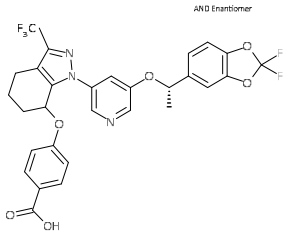
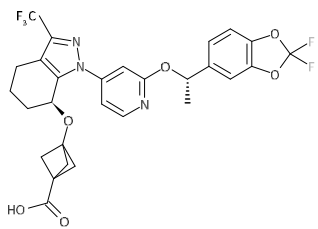
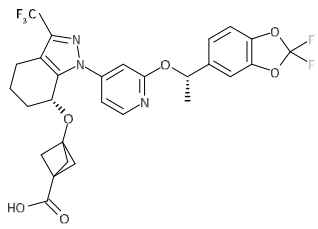
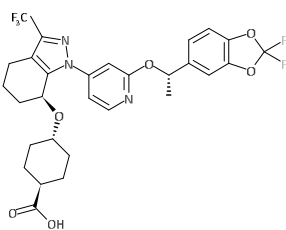
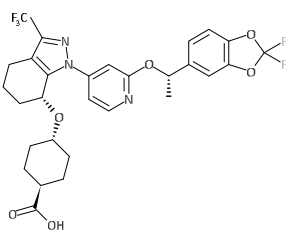
19		Ácido 4-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
20		Ácido 4-[[1-[3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
21		Ácido 4-[[1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
22		Ácido 4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
23		Ácido 4-[[1-[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
24		Ácido 4-[[1-[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

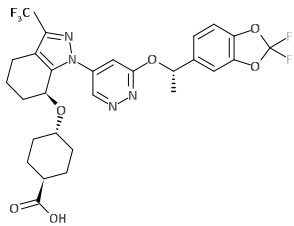
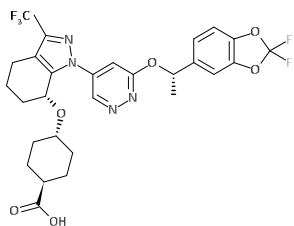
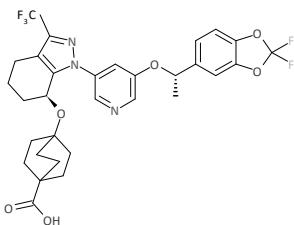
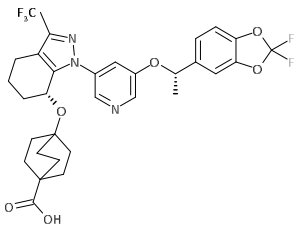
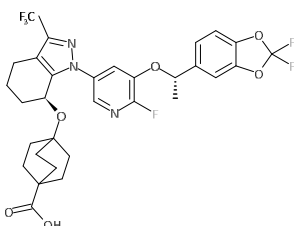
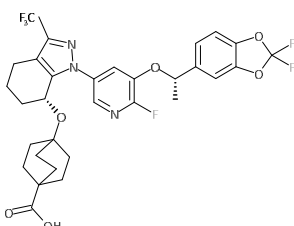
25		Ácido 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
26		Ácido 4-[[[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
27		Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
28		Ácido 4-[[[1-[3-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
29		Ácido 4-[[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
30		Ácido 4-[[[1-[3-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

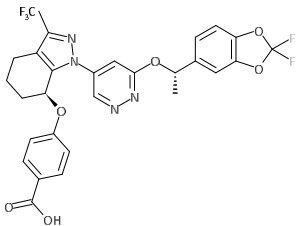
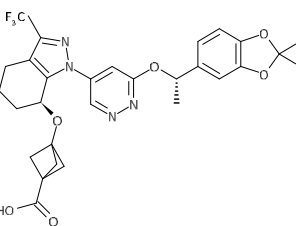
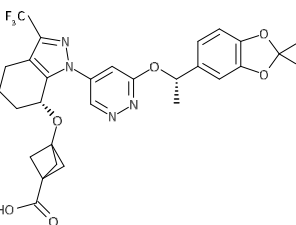
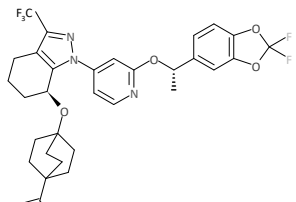
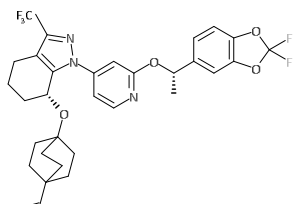
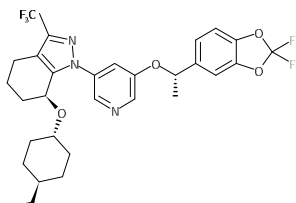
31		Ácido 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-dioxolo[4,5-c]piridina-6-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
32		Ácido 4-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
33		Ácido 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
34		Ácido 2-metil-4-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
35		Ácido 2-metil-4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
36		Ácido 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

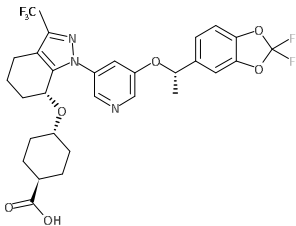
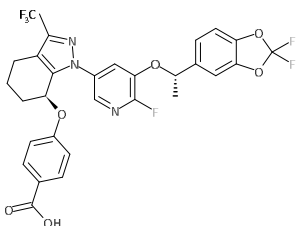
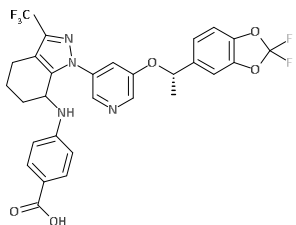
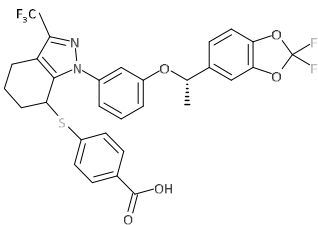
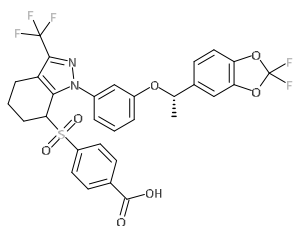
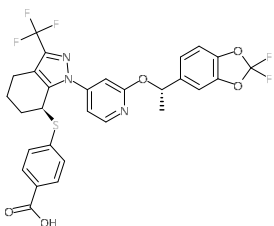
37		Ácido trans-4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
38		Ácido trans-4-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
39		Ácido 3-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
40		Ácido 3-[[1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
41		Ácido 3-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
42		Ácido 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

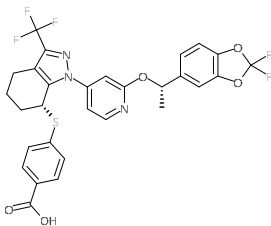
43		Ácido trans-4-[[1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
44		Ácido trans-4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
45		Ácido 3-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-dioxolo[4,5-c]piridina-6-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]bicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
46		Ácido 3-[[1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-dioxolo[4,5-c]piridina-6-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]bicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
47		Ácido 4-[[1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-dioxolo[4,5-c]piridina-6-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
48		Ácido trans-4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-dioxolo[4,5-c]piridina-6-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico

49		Ácido 4-[[1-[5-[rac-(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
50		Ácido 4-[[1-[5-[rac-(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
51		Ácido 3-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
52		Ácido 3-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
53		Ácido trans-4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
54		Ácido trans-4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico

55		Ácido trans-4-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
56		Ácido trans-4-[[[(7R)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
57		Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
58		Ácido 4-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
59		Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
60		Ácido 4-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

61		Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
62		Ácido 3-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
63		Ácido 3-[[[(7R)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]piridazin-4-il]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
64		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
65		Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico
66		Ácido trans-4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico

67		Ácido trans-4-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico
68		Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico
69		Ácido 4-[[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico
70		Ácido 4-[[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfanil]benzoico
71		Ácido 4-[[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfonil]benzoico
72		Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfanil]benzoico

73		Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfanil]benzoico
----	---	---

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

25. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediada por CFTR que comprende administrar a un paciente que no necesita un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una composición farmacéutica de la realización 24.

26. El método de la realización 25, en donde la enfermedad o afección se selecciona de fibrosis quística, asma, EPOC inducida por humo, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación y fibrinólisis, deficiencia de la proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofisiológica, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de poliglutamina, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, enfermedad dentatorubral-pallidolusian, distrofia miotónica, encefalopatías espongiiformes, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, enfermedad de Fabry, síndrome de Strausler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, enfermedad de Sjögren, osteoporosis, osteopenia, curación y crecimiento óseo, reparación ósea, regeneración ósea, reducción de la resorción ósea, aumento de la deposición ósea, síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita, síndrome de Bartter tipo III, enfermedad de Dent, hiperekplexia, epilepsia,

hiperekplexia, enfermedad de almacenamiento lisosomal, síndrome de Angelman, disquinesia ciliar primaria (PCD), PCD con situs inversus, PCD sin situs inversus y aplasia ciliar.

27. El método de la realización 25 o 26, en donde la enfermedad o afección se selecciona de fibrosis quística, ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), pancreatitis
 5 aguda, recurrente o crónica, bronquiectasia diseminada, asma, aspergilosis pulmonar alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sinusitis crónica, enfermedad del ojo seco, deficiencia de proteína C, abetalipoproteinemia, enfermedad de almacenamiento lisosomal, quilomicronemia tipo 1, enfermedad pulmonar leve, deficiencias en el procesamiento de lípidos, angioedema hereditario tipo 1, coagulación–fibrinólisis, hemocromatosis hereditaria, síndrome
 10 metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica, estreñimiento, insuficiencia pancreática, enfisema hereditario y síndrome de Sjögren.

28. El método de cualquiera de las realizaciones 25 a 27, en donde la enfermedad o afección es fibrosis quística.

29. Un método para tratar la fibrosis quística en un sujeto, que comprende administrar al sujeto
 15 una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 23 o una composición farmacéutica de la realización 24.

30. El método de la realización 29, en donde el sujeto es un humano.

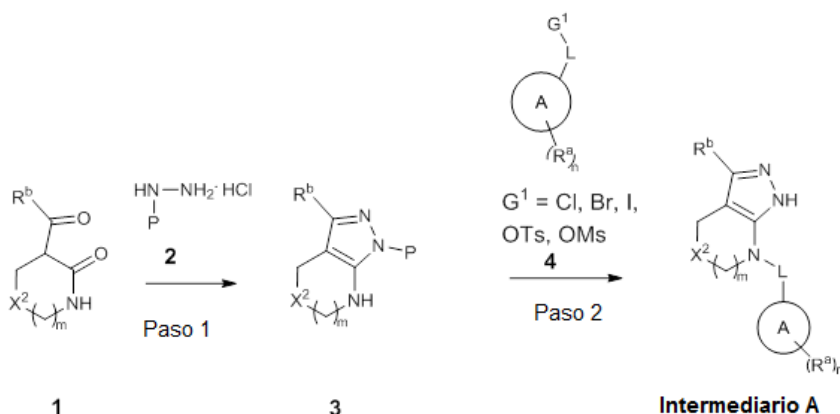
Ejemplificación

Procedimientos Generales

20 **Preparación de Intermediarios**

Esquema A–D ilustra los métodos de preparación de **Intermediarios A–D** generalmente utilizados para la síntesis del compuesto de fórmula (I) y/o (II) a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o preparados fácilmente mediante las reacciones conocidas familiares para la persona con experiencia en el campo.

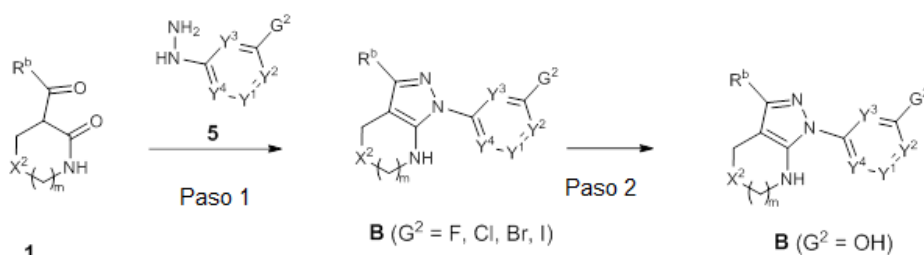
25 **Esquema A. Preparación de Intermediario A**



Esquema A ilustra el método sintético para preparación de **Intermediario A**.

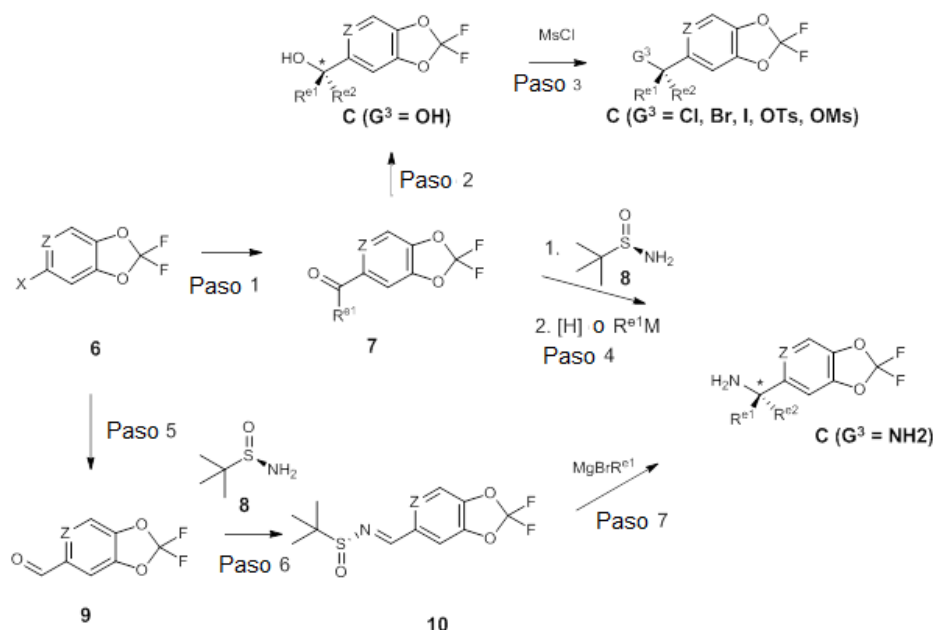
Tal como se muestra en **Esquema A**, material de partida **1** disponible comercialmente o preparado fácilmente se condensa con hidrazina **2**, llevando un grupo protector P adecuado, tal como 4-metoxibencil, usando un reactivo de deshidratación, tal como 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro, con calentamiento (Paso 1) para proporcionar Compuesto **3**. Compuesto **3** puede ser alquilado en su nitrógeno de piperidina con un agente alquilante **4** (Paso 2) con eliminación del grupo protector 4-metoxibencil bajo las condiciones de reacción para obtener **Intermediario A**.

10 **Esquema B. Preparación de Intermediario B**



Similar al **Esquema A**, material de partida **1** disponible comercialmente o preparado fácilmente se condensa con aril hidrazina **5** llevando grupos apropiados según se requiere en Fórmula (I) bajo condiciones de calentamiento para obtener **Intermediario B**, $\text{G}^2 = \text{F, Cl, Br, y I}$. Este intermediario se puede convertir adicionalmente (Paso 2) en grupo hidroxilo (**Intermediario B**, $\text{G}^2 = \text{OH}$) catalizado mediante reactivos mediados con paladio. Por ejemplo, bromuro puede convertirse en hidroxilo usando hidróxido de cesio monohidrato catalizado mediante catalizador Pd, tal como tris(dibencilidenoacetona) dipaladio.

Esquema C. Preparación de Intermediario C

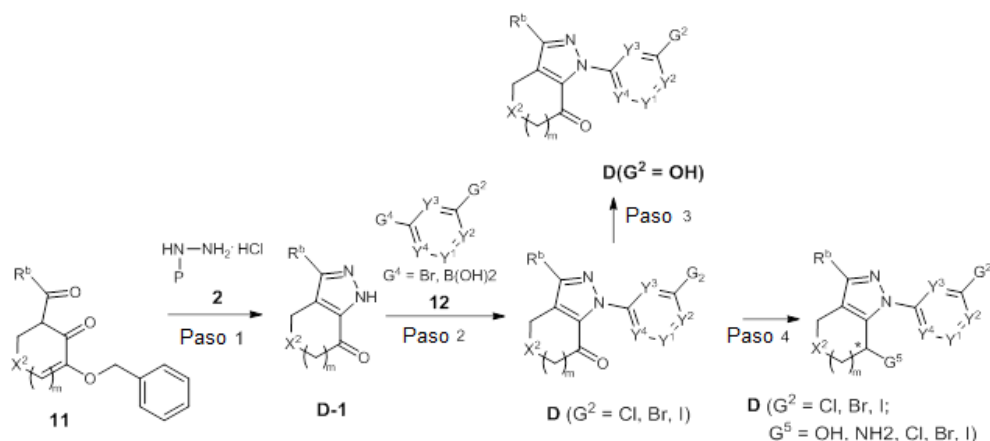


Esquema C ilustra la preparación de Intermediario **C** (G³ = OH, NH₂, Cl, Br, I, OTs, OMs). El aril haluro **6** (X = Cl, Br, I) se convierte en la alquil aril cetona (Paso 1) mediante métodos disponibles conocidos por la persona con experiencia en el campo, tal como acoplamiento con 1-etoxiviniltri-
 5 n-butilestaño o tratando haluro **6** con nBuLi seguido por la adición de los acil haluros para obtener la cetona **7**. Compuesto **7** se puede reducir (Paso 2) con agente de reducción, tal como borohidruro de sodio para obtener **Intermediario C** aquiral. Cetona **7** también se puede reducir mediante un protocolo enantioselectivo, tal como reducción con BH₃.Me₂S, catalizado por (S)-2-metil-CBSoxazaborolidina en buen rendimiento y ee alto, para obtener el alcohol **Intermediario C** (G³ = OH) enantioméricamente puro. Este intermediario puede convertirse fácilmente (Paso 3) en cloruro o bromuro.

Cetona **7** se puede condensar con auxiliar **8** quiral (Paso 4), y luego someterse a condiciones de reducción o adición de anión de carbono para proporcionar el **Intermediario C** (G³ = NH₂). Alternativamente, haluro **6** se convierte en aril aldehído **9** (Paso 5). Compuesto **9** se condensa con
 15 auxiliar **8** quiral (Paso 6) catalizado por isopropóxido de titanio (IV) para obtener Compuesto **10**. La adición de agente metálico de Grignard o similar a compuesto **10** (Paso 7) proporciona **Intermediario C** (G³ = NH₂).

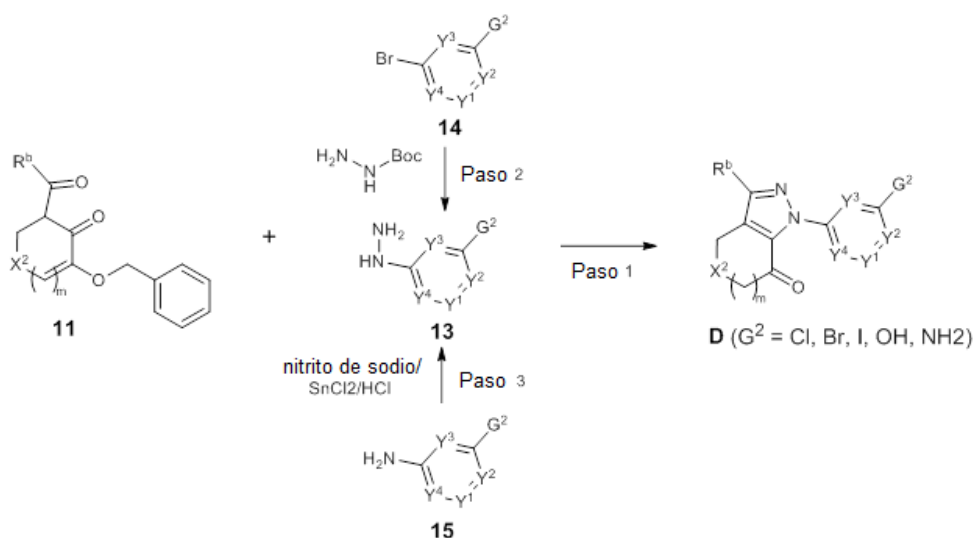
Intermediario D se puede sintetizar a través de los siguientes métodos (Esquema **Da** a **Dc**). La selección de los métodos está dictada por la naturaleza y la posición de Y (Y¹ – Y⁴).

20 **Esquema Da. Preparación de Intermediario D (Método 1)**



Tal como se ilustra en **Esquema Da**, la eno-1,3-diona **11** se condensa (Paso 1) con hidracina **2** adecuadamente protegida para brindar **Intermediario D-1**. Este intermediario (**D-1**) se acopla con análogo **12** arilo adecuadamente sustituido (Paso 2) para dar lugar a **Intermediario D** ($G^2 = \text{Cl, Br, I, OH, NH}_2$). La selección de las condiciones de reacción se dicta por la naturaleza de grupos funcionales G^4 y Y^2/Y^3 . Por ejemplo, si **12** es 3,5-dicloropiridazina, el reemplazo de halógeno directo entre **Intermediario D-1** y **12** ($G^4 = \text{Br}$) puede llevarse a cabo mediante el uso de catalizador Cs_2CO_3 con calentamiento. **Intermediario D** ($G^2 = \text{Cl, Br, I}$) puede adicionalmente transformarse en otro **Intermediario D** ($G^2 = \text{OH}$) (Paso 3) y **D** ($G^2 = \text{Cl, Br, I; G}^4 = \text{OH, NH}_2, \text{Cl, Br, I}$) (Paso 4) para cumplir con las necesidades de acoplamiento para el siguiente paso de las reacciones (ver Esquema 1-6).

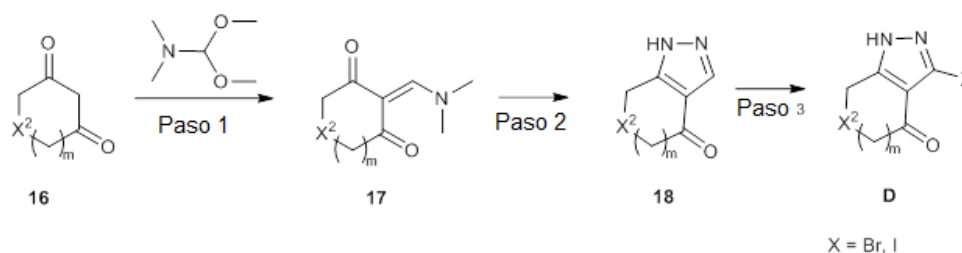
Esquema Db. Preparación de Intermediario D (Método 2)



Esquema Db ilustra un método alternativo para preparar **Intermediario D**. La eno-1,3-diona **11** se condensa (Paso 1) con aril hidrazina **13** que lleva grupo funcional deseado (G^2) para formar

Intermediario D ($G2 = Cl, Br, I, OH, NH_2$) directamente. Si aril hidrazina **13** no está comercialmente disponible, se puede preparar fácilmente mediante reacciones de reemplazo de halógeno de **14** con hidrazina protegida (Paso 2) o reacción de aminación tratando la aril amina **15** con nitrito de sodio / $SnCl_2/HCl$ (Paso 3).

5 **Esquema Dc. Preparación del Intermediario D ($X = Br, I$)**

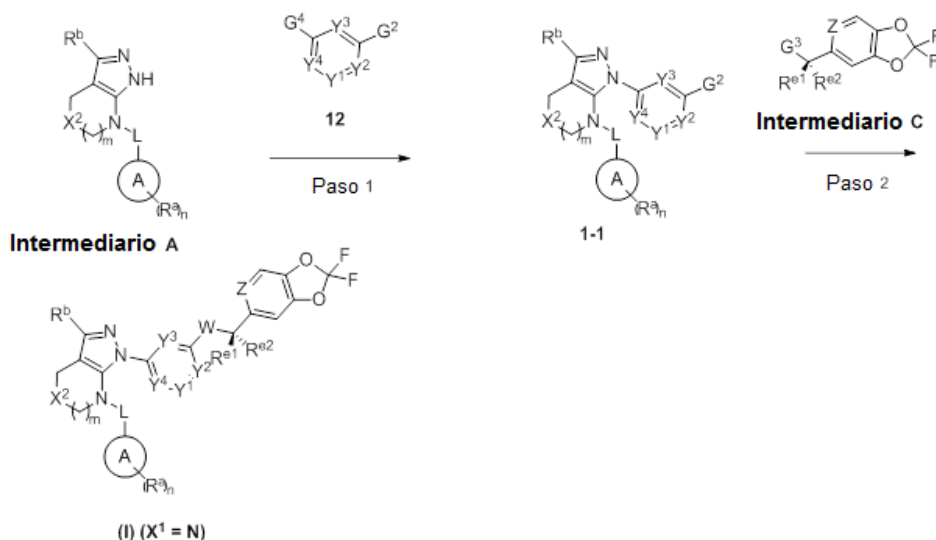


Esquema Dc ilustra otro método para preparar **Intermediario D ($X = Br, I$)**. 1,3-Diona **16** se condensa con DMF–DMA (Paso 1) para formar Compuesto **17**. Este compuesto se condensa con hidrazina hidrato y se cicliza luego de ello (Paso 2) para brindar Compuesto **18**. Halogenación de **18** (Paso 3) con NBS o NIS genera **Intermediario D** deseado ($X = Br, I$).

Esquemas representativos para la síntesis de compuestos ejemplares de la presente revelación

Los compuestos de Fórmula (I) y/o (II) de la mejor revelación pueden entenderse mejor en conexión con los siguientes esquemas sintéticos (**Esquema 1–6**) y métodos que ilustran los medios mediante los cuales los compuestos pueden sintetizarse. Los materiales de partida para los esquemas de reacción que se describen en la presente se preparan de acuerdo con los métodos que se describen en **Preparación de Intermediarios** (Esquema **A–D**) o material comercialmente disponible en algunos casos. Estos esquemas son esquemas Representativos y no pretenden incluir todos los métodos empleados para la síntesis de compuestos ejemplares de la presente revelación. La síntesis de algunos compuestos puede estar fuera del alcance en **Esquema 1–6**. En este caso, por favor consulte los Ejemplos.

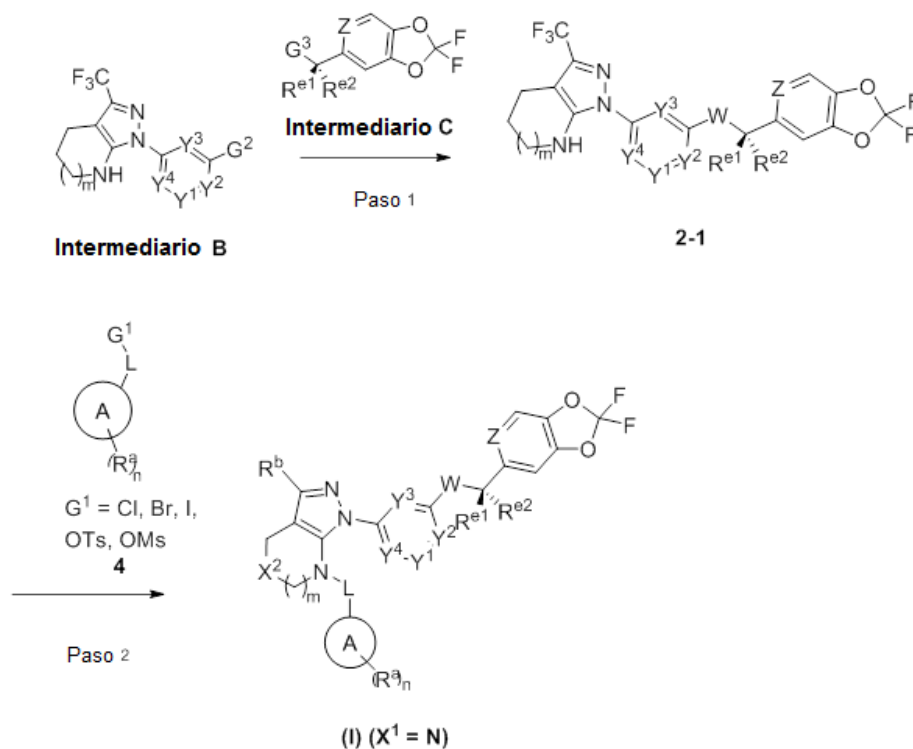
Esquema 1. Síntesis del compuesto de Fórmula (I) en donde $X^1 = N$ (A partir del Intermediario A)



Tal como se muestra en **Esquema 1**, **Intermediario A** se puede condensar con aril **12** sustituido bajo las condiciones de reacción adecuadas (**Paso 1**) para obtener Compuesto **1-1**. Este compuesto se puede acoplar adicionalmente (**Paso 2**) con **Intermediario C** para obtener, después de la eliminación del grupo protector ácido carboxílico, tal como metilo o etilo, el compuesto de Fórmula **(I)** en donde $X^1 = N$. La elección de reactivos y condiciones de reacción en **Paso 2** se dicta por la naturaleza de los grupos funcionales G^2 , G^3 y Y^2/Y^3). Por ejemplo, si G^2 y G^3 son ambos grupos hidroxilo, entonces las condiciones de reacción de Mitsunobu son aplicables. En este caso, la quiralidad del átomo de carbono que lleva los sustituyentes R^{e1} y R^{e2} serán invertidos.

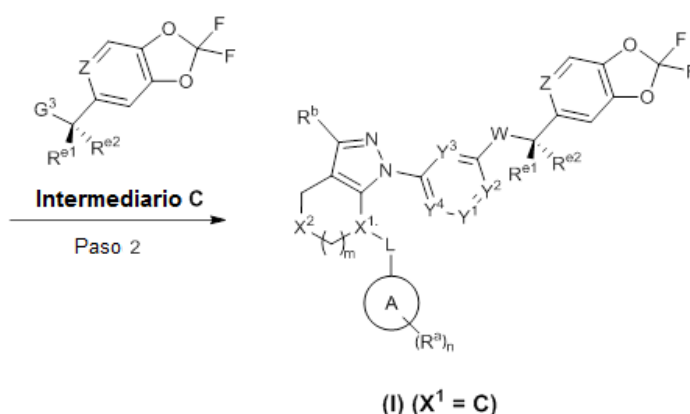
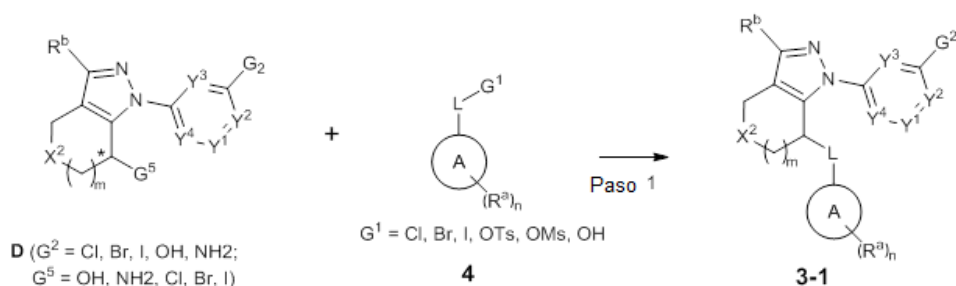
Si G^2 es halógeno, G^3 debe ser grupo amino o hidroxilo, y las condiciones de reacción de sustitución apropiadas deben ser elegidas. En este caso, la quiralidad del átomo de carbono que lleva los sustituyentes R^{e1} y R^{e2} se mantiene. De modo similar, si G^2 es hidroxilo, entonces G^3 debe ser un grupo saliente adecuado, tal como halógeno, OTs, o OMs para garantizar que se de la reacción de sustitución.

Esquema 2. Síntesis del compuesto de Fórmula (I) en donde $X^1 = N$ (A partir del Intermediario B).



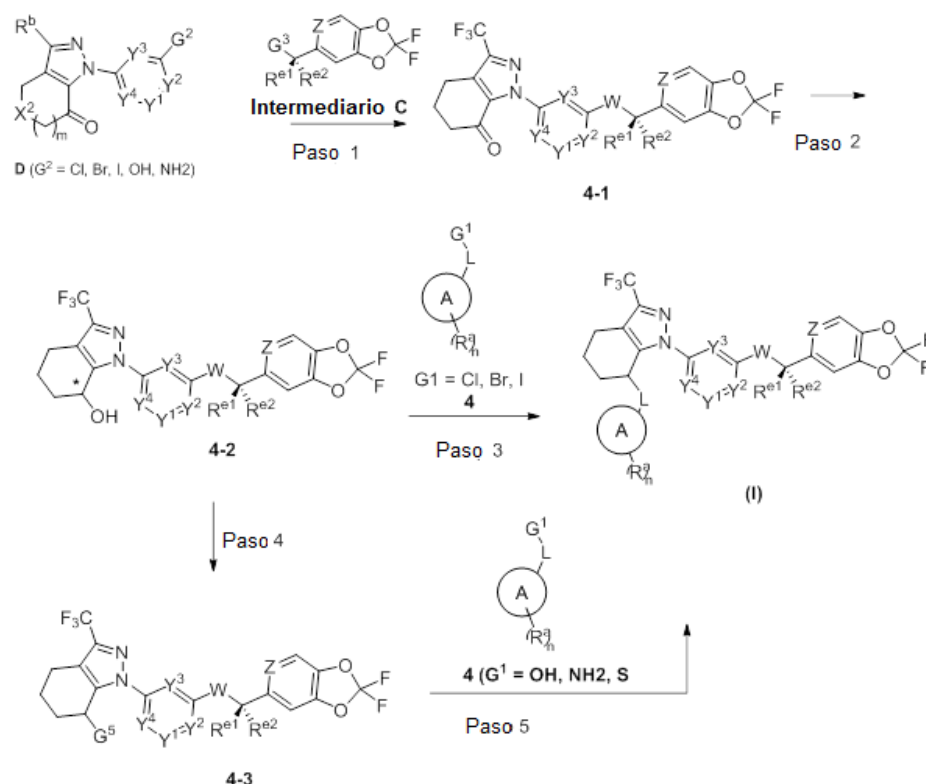
Esquema 2 ilustra una secuencia sintética alternativa a la que se describe en **Esquema 1** para sintetizar el compuesto de Fórmula (I) en donde $X^1 = N$. En **Esquema 2**, **Intermediario B** se acopla con **Intermediario C** (Paso 1) para obtener Compuesto **2-1**. La elección de las condiciones de reacción está nuevamente dictada por los grupos funcionales involucrados en la reacción, conocidos por una persona experta en el campo de manera similar al Paso 2 en el **Esquema 1** para obtener el Compuesto **2-1**. El Compuesto **2-1** luego se acopla con reactivo **4** (Paso 2, **Esquema 2**) para obtener el compuesto de Fórmula (I) donde $X^1 = N$.

Esquema 3. Síntesis del compuesto de Fórmula (I) en donde $X^1 = C$ (Método 1)



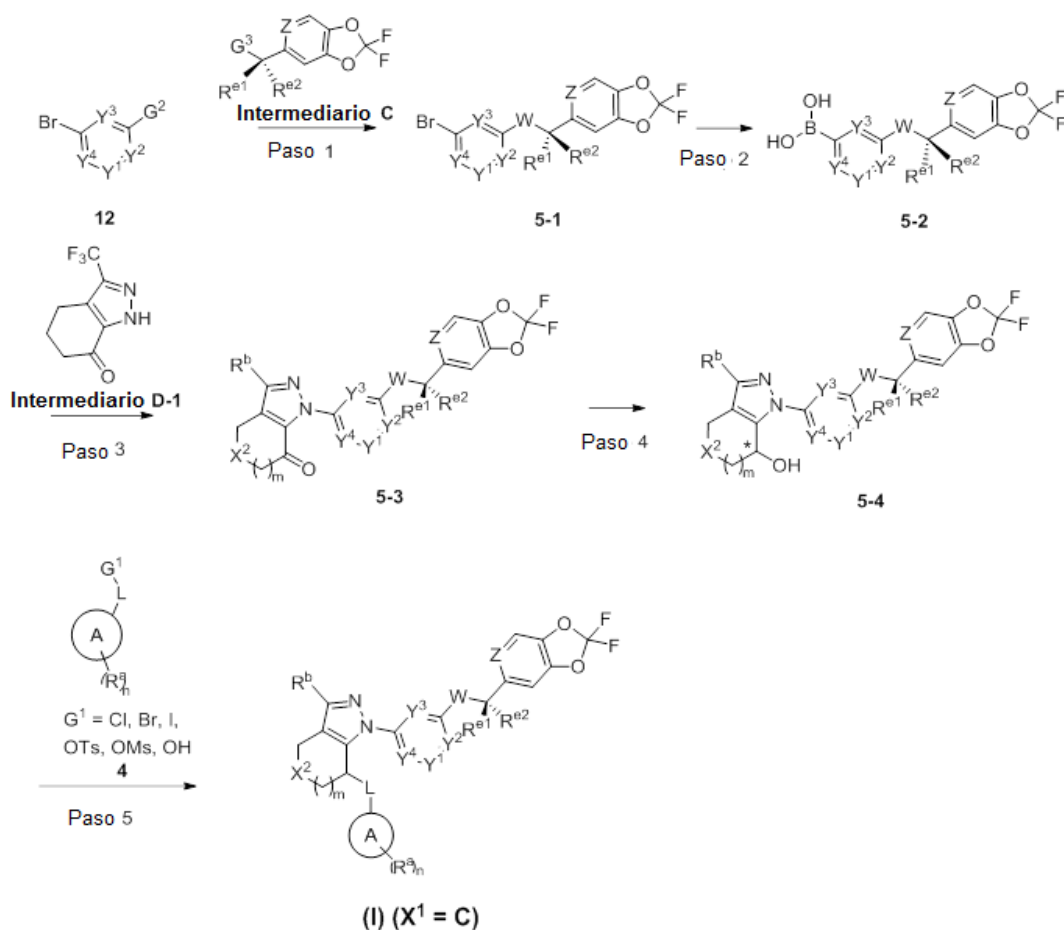
Tal como se ilustra en **Esquema 3**, **Intermediario D** ($G^2 = \text{Cl, Br, I, OH, NH}_2$; $G^5 = \text{OH, NH}_2, \text{Cl, Br, I}$) se acopla con compuesto **4** (Paso 1) para brindar Compuesto **3-1**. La selección de las condiciones de reacción/reactivos se dicta por los grupos funcionales G^1 – G^3 . Por ejemplo, si G^3 es OH o NH_2 , entonces G^1 debe ser un grupo saliente para garantizar que se lleve a cabo la reacción de sustitución. Si G^5 es Cl, Br, I, entonces G^1 debe ser S, OH, o NH_2 para permitir que se de la reacción de sustitución. Compuesto **3-1** se condensa con **Intermediario C** (Paso 2) en condiciones similares a **Esquema 1**, Paso 2 para obtener el compuesto de fórmula (I) en donde $X^1 = \text{carbono}$.

Esquema 4. Síntesis del compuesto de Fórmula (I) en donde $X = \text{C}$ (Método 2)



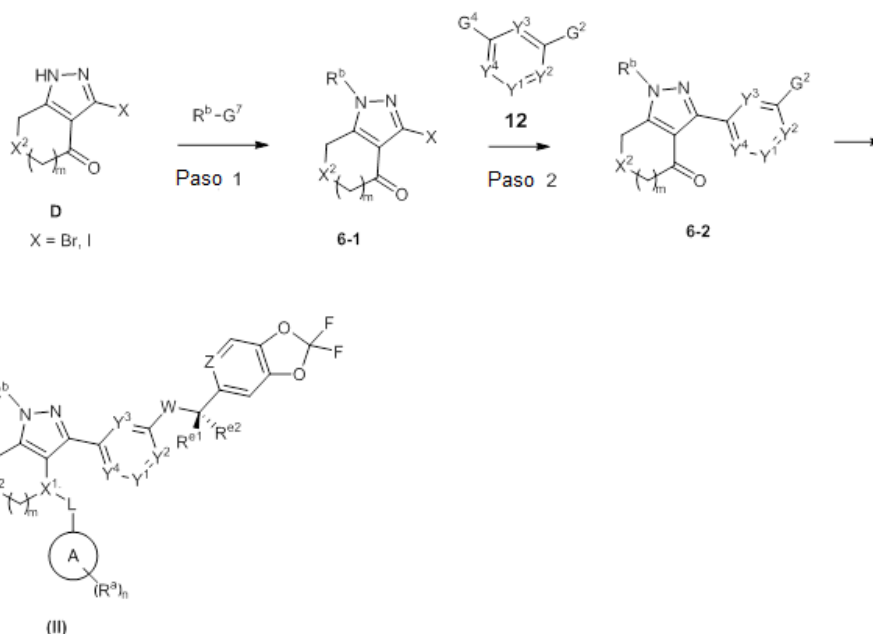
Esquema 4 ilustra una secuencia sintética alternativa a la que se describe en **Esquema 3** para sintetizar el compuesto de Fórmula (I) en donde X^1 = carbono. En **Esquema 4, Intermediario D** (G^2 = Cl, Br, I, OH, NH_2) se acopla con **Intermediario C** (Paso 1) bajo condiciones de reacción de sustitución (Paso 1) para brindar Compuesto **4-1**. Reducción de Compuesto **4-1** (Paso 2) puede llevarse a cabo bajo condiciones aquirales usando el agente de reducción, tal como borohidruro de sodio, o bajo condiciones enantio-selectivas usando catálisis quiral, tal como (R, R)-TsDPEN-RuCl (p-cimeno), para proporcionar alcohol **4-2** (* indica análogo enantioméricamente puro). Compuesto **4-2** luego se acopla con reactivo **4** (Paso 3) para obtener el compuesto de Fórmula (I) en donde X^1 = carbono. Alternativamente, el alcohol **4-2** puede convertirse (Paso 4) en haluro o grupo saliente adecuado (tal como OTs o OMs) **4-3** (G^5 = Cl, Br, I, OTs, OMs) que luego reacciona con reactivo **4** (G^1 = OH, NH_2) (Paso 5) para dar el compuesto de Fórmula (I) en donde X^1 = carbono.

Esquema 5. Síntesis del compuesto de Fórmula (I) en donde X = C (Método 3)



En algunos otros casos, se emplea una secuencia sintética alternativa, tal como se muestra en el **Esquema 5** a fin de sintetizar con éxito el compuesto de Fórmula (I). En **Esquema 5**, Compuesto **12** se condensa con alcohol o amina **Intermediario C** (Paso 1) enantioméricamente puro bajo condiciones de reacción de Mitsunobu ($G^2 = OH$ y $G^3 = OH$) con la inversión de la estereoquímica para proporcionar Compuesto **5-1** ($W = O$). Si G^3 es un grupo amino, G^2 debe ser un haluro. En este caso, se emplea la reacción de acoplamiento de Buchwald mediada por Pd con la retención de la estereoquímica para brindar Compuesto **5-1** ($W = O$ o NH). El bromuro **5-1** se convierte (Paso 2) en un ácido borónico o éster borónico (**5-2**) que luego se acopla con **Intermediario D-1** (Paso 3) para brindar Compuesto **5-3** bajo condiciones de reacción de acoplamiento de Buchwald. Compuesto **5-3** puede reducirse (Paso 4) mediante las condiciones descriptas en Paso 2 de Esquema 3 para producir alcohol **5-4**. La cadena lateral luego se instala sobre Compuesto **5-4** (Paso 5) usando reactivo **4** y aplicando las condiciones de reacción que se ilustran en Paso 3 de Esquema 3 para proporcionar el compuesto de Fórmula (I) siguiendo los métodos que se describen en **Esquema 4**, Paso 3 o Paso 4.

Esquema 6. Síntesis del compuesto de Fórmula (II) en donde $X = C$



Esquema 6 ilustra la síntesis de compuesto de Fórmula **(II)** en donde $\text{X} = \text{C}$. En Paso 1, nitrógeno pirazol (**Intermediario D**, $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$) se cataliza con alquilación con una base fuerte, tal como hidruro de sodio, para brindar Compuesto **6-1**. Este compuesto se puede acoplar con **12** ($\text{G}^4 = \text{B}(\text{OH})_2$) (Paso 2) bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por la persona con experiencia en el campo para brindar Compuesto **6-2**. El resto de los pasos y las estrategias (secuencias de reacción) son similares a aquellas en **Esquemas 1 a 5**.

Los ejemplos enantioméricamente puros e intermediarios sintéticos en esta revelación pueden lograrse ya sea mediante separación quiral, como HPLC quiral o SFC, o a través de reacciones enantioselectivas

PROCEDIMIENTOS ANALITICOS

[0104] Se realizaron cromatografía líquida de alta presión–espectrometría de masas (LC–MS) para determinar los tiempos de retención (RT) de los compuestos y los iones de masa asociados utilizando uno de los siguientes métodos.

[0105] LC–MS **Método 1**: Fase móvil: A: agua (0,01 % TFA). B: ACN (0,01 % TFA). Gradiente: 5% – 95% B en 1,5 min. Tasa de Flujo: 2,0 mL/min. Columna: Sunfire C18, 4,6×50 mm, 3,5 μm . Temperatura de Horno: 50 °C. Rango de Masa: 110–1000. UV (214 nm, 254 nm).

LC–MS **Método 2**: Columna: Xbridge C18(2) (4,6 × 50 mm, 3,5 μm). Fase móvil: H_2O (10 mmol NH_4HCO_3) (A) / ACN (B). Programa de elución: Gradiente desde 10 a 95% de B en 1,5 min a 1,8 mL/min. Temperatura: 50 °C. Detección: UV (214 nm, 254 nm) y MS (ESI, Modo positivo, 103 a 800 amu).

[0106] LC–MS **Método 3**: Fase móvil: A: agua (0,01%TFA) B: ACN (0,01%TFA). Gradiente: 5%–

95% B en 1,5 min. Tasa de Flujo: 2,0 mL/min. Columna: Sunfire C18, 3,5 μ m 4,6×50mm. Temperatura de Horno: 50°C. Rango de Masa: 110–1000 UV: 214 nm; 254 nm.

LC–MS **Método 4**: Columna: Xbridge C18(2) (4,6×50 mm, 3,5 μ m). Fase móvil: H₂O (10 mmol NH₄HCO₃) (A) / ACN (B). Programa de elución: Gradiente desde 5 a 90% de B en 1,4 min a 1,8 mL/min. Temperatura: 50 °C. Detección: UV (214 nm, 254 nm) y MS (ESI, Modo positivo, 105 a 900 amu).

[0107] Los espectros de ¹H NMR se recopilaron a 400 MHz en un espectrómetro Gemini 400 o Varian Mercury 400 (a menos que se indique lo contrario) con una sonda ASW de 5 mm, y generalmente se registraron a temperatura ambiente en un disolvente deuterado, como D₂O, DMSO–D₆, CH₃OH–d₄ o CDCl₃, a menos que se indique lo contrario. Los valores de desplazamiento químico (δ) se indican en partes por millón (ppm) con referencia al tetrametilsilano (TMS) como el estándar interno.

Abreviaciones:

ACN: acetonitrilo

Boc: ter–butiloxycarbonilo

DEA: dietilamina

DBU: 1,8–Diazabicyclo[5.4.0]undec–7–eno

DCE: 1,2–dicloroetano

DCM: diclorometano

DIAD: diisopropil azodicarboxilato

DMAP: 4–dimetilaminopiridina

DMSO: dimetil sulfóxido

dppf: 1,1'–Bis(difenilfosfino)ferroceno

EA: etil acetato

ee: exceso enantiomérico

ESI: ionización por electrospray

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

LC–MS: cromatografía líquida –espectrometría de masas

MsCl: cloruro de metanosulfonilo

Pd/C: Paladio sobre carbono

ta: temperatura ambiente

PE: éter de petróleo

SFC: cromatografía de fluido supercrítico

TBS: ter–butildimetilsilil

TIPS: triisopropilsilil

THF: tetrahidrofurano

THP: tetrahidropirano

Ts: tosilo

DESCARGO GENERAL SOBRE ESTEREOQUÍMICA

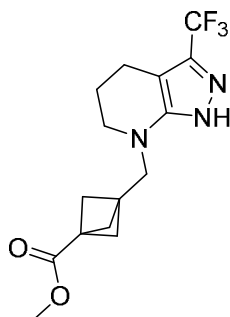
- 5 **[0108]** Se entiende que las estereoquímicas absolutas de todos los intermediarios y ejemplos que se describen en la presente no han sido determinadas. Las asignaciones del o de los centros quirales para R o S son completamente *arbitrarias* y se realizan únicamente *con el propósito de diferenciar* las diferentes fracciones (**P1** y **P2**) eluídas mediante cromatografía en columna flash o prep-HPLC, o HPLC quiral, o SFC. No hay *ninguna asociación* de **P1** o **P2** con las designaciones
- 10 S o R. Los métodos para determinar la estereoquímica absoluta de una muestra enantioenriquecida son conocidos por personas con experiencia común en el campo.

[0109] Tanto ChemDraw como Mol2Nam del software OpenEye Scientific se han utilizado para generar los nombres de los compuestos. En caso de no ser consistentes, la estructura debe prevalecer.

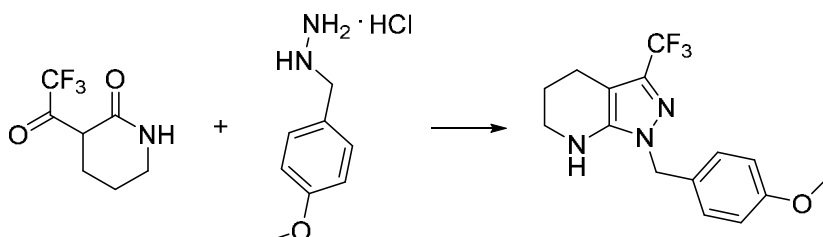
15 PREPARACIÓN DE INTERMEDIARIOS

Preparación de Intermediario A-1

Metil 3-((3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



- 20 **Paso 1. Síntesis de 1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina**

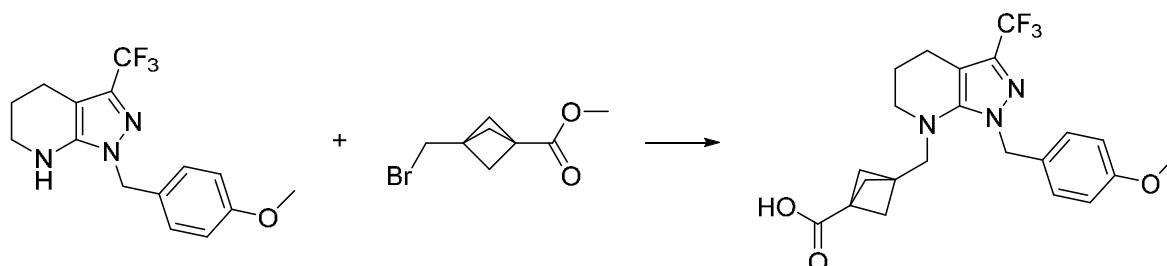


- [0110]** La mezcla de 3-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-ona (2500 mg, 12,8 mmol) y (4-metoxibencil)hidrazina clorhidrato (2685 mg, 15,4 mmol) en tolueno (50 mL) se agitó a 60 °C
- 25 durante 1 h y se concentró. La solución de (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-

disulfuro) (10364 mg, 25,6 mmol) en THF (50 mL) se agregó y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 5:1) para obtener el compuesto del título (1,90 g, 48 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

5 LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,21 min. MS (ESI) m/z 312,0 [M+H]⁺.

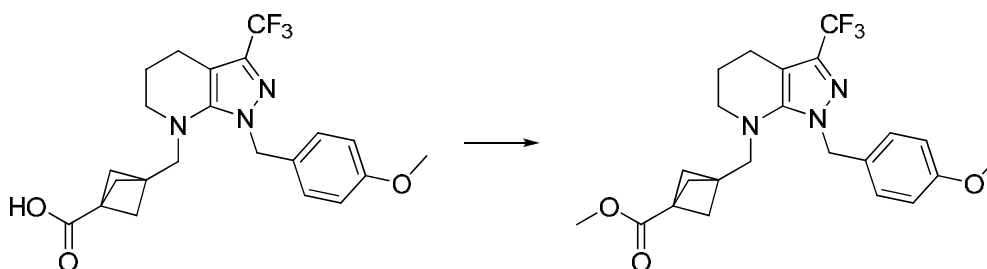
Paso 2. Síntesis de ácido 3-((1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



10 **[0111]** A la solución de 1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridina (810 mg, 2,60 mmol) en THF (5 mL) se agregaron metil 3-(bromometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (570 mg, 2,60 mmol) y t-BuOK (7,8 mL, 7,81 mmol, 1 M en THF). La reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró, y el crudo se purificó mediante cromatografía flash (10–50% EA en heptano) para obtener ácido 3-[[1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-
15 il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (820 mg, 72 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,08 min. MS (ESI) m/z 436,3 [M+H]⁺.

Paso 3. Síntesis de metil 3-((1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato

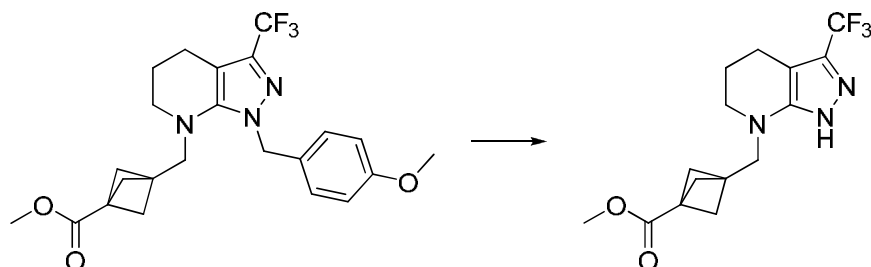


20 **[0112]** A una solución de ácido 3-((1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (820 mg, 1,88 mmol) en metanol (5 mL) y THF (5 mL) se agregó trimetilsilildiazometano (1,9 mL, 3,77 mmol, 2 M) por goteo y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró. El producto crudo se purificó
25 mediante cromatografía flash (10–20% EA en heptano) para obtener el compuesto del título (790

mg, 93 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,25 min. MS (ESI) m/z 450,3 [M+H]⁺.

Paso 4. Síntesis de metil 3-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7(4H)-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



5

[0113] A una solución de metil 3-((1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (470 mg, 1,05 mmol) en cloroformo (4 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2,0 mL, 26,0 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash eluída con 10-20% etil acetato en heptano para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 49 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

10

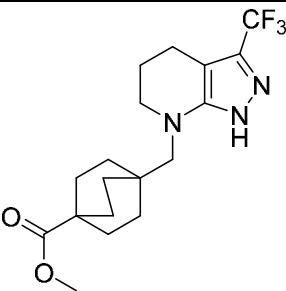
LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,97 min. MS (ESI) m/z 330,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 2H), 1,92 (s, 6H), 1,85-1,77 (m, 2H).

15

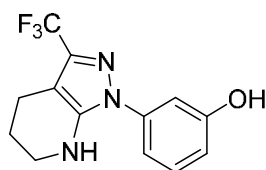
Los intermediarios que siguen se prepararon siguiendo el protocolo similar al **Intermediario A-1**.

Código	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS
Intermediario A-2		Metil 4-((3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il)metil)benzoato	LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,75 min, MS (ESI) m/z 339,9 [M+H] ⁺ .
Intermediario A-3		Trans-Metil 4-((3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato	LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,08 min, MS (ESI) m/z 346,3 [M+H] ⁺ .

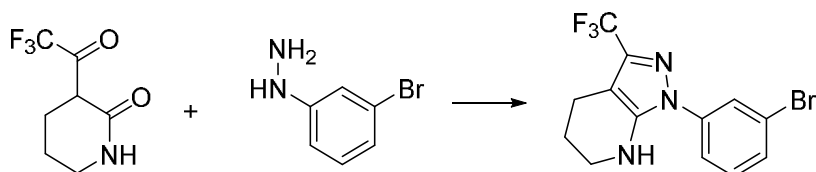
Intermediario A-4		Metil 4-((3-(trifluorometil)- 1,4,5,6-tetrahidro-7H- pirazolo[3,4-b]piridina-7- il)metil)biciclo[2.2.2]octano- 1-carboxilato	LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,95 min, MS (ESI) m/z 372,1 [M+H]⁺.
--	---	---	--

Preparación de Intermediario B-1

3-(3-(Trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-il)fenol



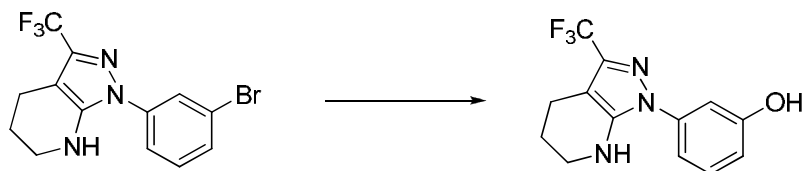
Paso 1. Síntesis de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridina (Intermediario B-1a)



[0114] Una solución de 3-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-ona (1500 mg, 7,69 mmol) y (3-bromofenil)hidrazina (2157 mg, 11,5 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2h, luego el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en THF (20 mL). A esta solución se agregó (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro) (4664 mg, 11,5 mmol). La reacción se agitó a 55 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-35% etil acetato en heptano) para proporcionar el compuesto del título **B-1a** (1200 mg, 43% rendimiento) como un aceite incoloro.

LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 2,26 min. MS (ESI) m/z 345/347 [M+H]⁺.

Paso 2. Síntesis de 3-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridina-1-il]fenol



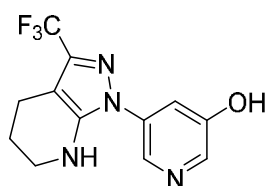
[0115] A una solución de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridina (500 mg, 1,44 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se agregaron hidróxido de cesio monohidrato (728 mg, 4,33 mmol) y 2-di-ter-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (31 mg, 0,0722 mmol) seguido por tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (66 mg, 0,0722 mmol) bajo Ar. La

mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. Luego agua (30 mL) se agregó y se extrajo con EA (2 × 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-flash (A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃); B: ACN) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 73 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,98 min. MS (ESI) m/z 284,0 [M+H]⁺.

Preparación de Intermediario B-2

5-(3-(Trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-il)piridina-3-ol

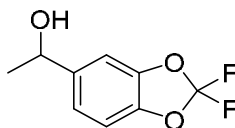


10 **[0116]** El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Preparación de Intermediario B-1**.

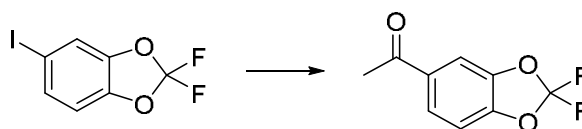
LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,76 min. MS (ESI) m/z 285,0 [M+H]⁺.

Preparación de Intermediario C-1

1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol



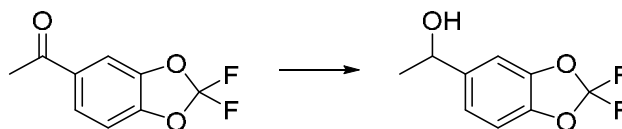
15 *Paso 1. Síntesis de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ona*



20 **[0117]** A una solución de 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (1,7 mL, 4,93 mmol) en tolueno (20 mL) se agregó 2,2-difluoro-5-yodo-1,3-benzodioxol (1,40 g, 4,93 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (138 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 12 h bajo N₂, luego se enfrió a ta. HCl (30 mL, 60,0 mmol) se agregó y agitó durante 0,5 h. La mezcla se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera (30 mL), secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash eluída con 5% etil acetato en isohexano para obtener el compuesto del título (950 mg, 95% rendimiento) como un aceite incoloro.

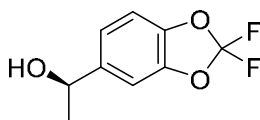
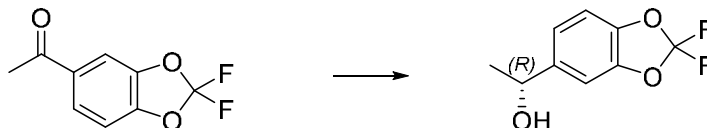
25 LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,02 min. MS (ESI) m/z 201,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H).

Paso 2. Síntesis de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol

[0118] A una solución de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piridina (900 mg, 4,50 mmol) en metanol (10 mL) se agregó NaBH₄ (340 mg, 8,99 mmol) a 0 °C y agitó durante 2 h. Luego la mezcla se vertió dentro de agua (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera (30 mL), secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluida con 10% etil acetato en isohexano para obtener el compuesto del título (860 mg, 94,6% rendimiento) como un aceite incoloro.

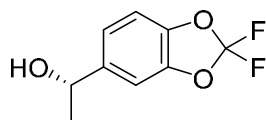
LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,94 min. MS (ESI) m/z 185,0 (M-H₂O+H)⁺.

Preparación de Intermediario C-1R**1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol****Paso 1. Síntesis de (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol**

[0119] A una solución de (S)-2-metil-CBSoxazaborolidine (Ref. 1) [(8,25 g, 0,03 mol) en DCM (200 mL) bajo N₂ se agregó BH₃·Me₂S (150 mL, 2 M en DCM) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y luego la solución de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ona (producto de Paso 1, **Preparación de Intermediario C-1**, 60 g, 0,30 mol) en DCM (300 mL) se agregó por goteo a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se desactivó mediante la adición de MeOH a 0 °C, y luego se concentró al vacío para brindar el residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 10%) para proporcionar el compuesto del título (56 g, 92 % rendimiento) como un líquido de color amarillo claro.

LC-MS: Tiempo de retención = 1,75 min. MS (ESI) m/z 185,0 [M-H₂O+H]⁺.

Preparación de Intermediario C-1S**(S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol**

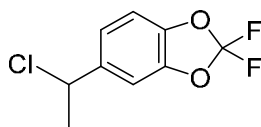


Intermediario C-1S se sintetizó esencialmente del mismo modo **que el Intermediario C-1R** excepto que se usó (R) -2-metil-CBSoxazaborolidina (Ref. 1) en Paso 1.

Código	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS	Protocolos seguidos
Intermediario C-2		1-(2,2-difluoro-1,3-dioxolo[4,5-c]piridina-6-il)etan-1-ol	LC-MS: Tiempo de retención = 1,71 min. MS (ESI) m/z 204,1 [M+H] ⁺ .	Intermediario C-1
Intermediario C-3		1-(2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol	LC-MS: Tiempo de retención = 1,94 min. MS (ESI) m/z 202,9 [M-H ₂ O+H] ⁺ .	Intermediario C-1
Intermediario C-3R		(R)-1-(2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol	LC-MS: Tiempo de retención = 1,94 min. MS (ESI) m/z 202,9 [M-H ₂ O+H] ⁺ .	Intermediario C-1R
Intermediario C-3S		(S)-1-(2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol	Tiempo de retención = 1,94 min. MS (ESI) m/z 202,9 [M-H ₂ O+H] ⁺ .	Intermediario C-1S

Preparación de Intermediario C-4

- 5 5-(1-cloroetil)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol

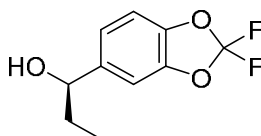


A una solución de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etanol (**Intermediario C-1**) (1,00 eq, 6,00 g, 29,7 mmol) y trietilamina (3,00 eq, 12 mL, 89,0 mmol) en DCM (120 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (1,50 eq, 3,5 mL, 44,5 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 4 h. Luego la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 80 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y secó sobre Na₂SO₄. Los orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (PE : EA = 5:1) para brindar 5-(1-cloroetil)-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (5,00 g, 22,7 mmol, 76,3 % rendimiento) como un aceite incoloro.

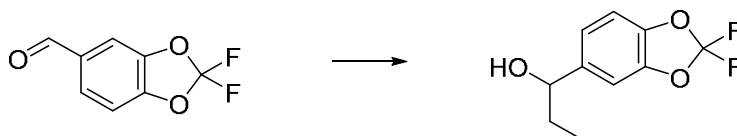
LC-Masa **Método 1**: Tiempo de retención = 2,15 min. MS (ESI) m/z: no observado.

Preparación de Intermediario C-4R

(R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propan-1-ol



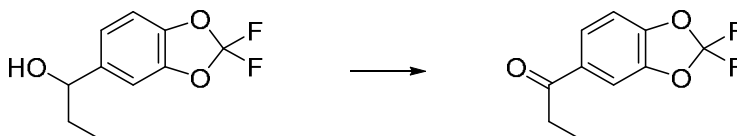
Paso 1. Síntesis de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)propan-1-ol



A una solución de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (3000 mg, 16,1 mmol) en THF (30 mL) se agregó etilmagnesio bromuro (48 mL, 48,4 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. Luego se desactivó con NH₄Cl(aq), extrajo con EA (10 mL x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% etil acetato en heptano) para proporcionar el compuesto del título (2500 mg, 71,7 % rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,80 min. MS (ESI) m/z 199,1 [M+H-H₂O]⁺.

Paso 2. Síntesis de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)propan-1-ona

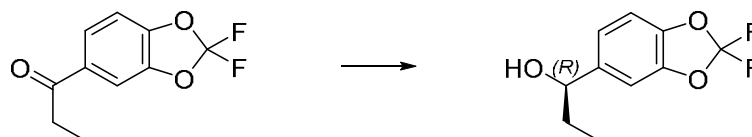


A una solución de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)propan-1-ol (2500 mg, 11,6 mmol) en DCM (30 mL) se agregó dióxido de manganeso (5027 mg, 57,8 mmol). La suspensión se agitó a ta

durante 12 h. Luego el sólido se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–5% etil acetato en heptano) para proporcionar el compuesto del título (2000 mg, 80,7 % rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,94 min. MS (ESI) m/z: No observado.

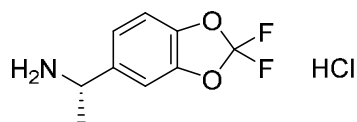
5 **Paso 3. Síntesis de (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)propan-1-ol**



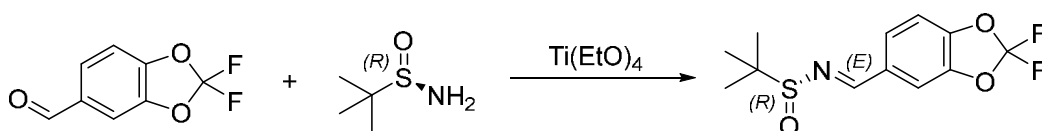
10 **[0120]** A una solución de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)propan-1-ona (2200 mg, 10,30 mmol) y (s)-metil oxazaborolidina (0,31 mL, 1,03 mmol) en DCM (25 mL) bajo N₂ se agregó complejo borano-metil sulfuro (0,98 mL, 10,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de MeOH a 0 °C, y luego concentraron al vacío para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 10%) para proporcionar el compuesto del título (2000 mg, 88,3 % rendimiento) como un líquido incoloro.

[0121] LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,83 min. MS (ESI) m/z 199,1 [M–H₂O+H]⁺.

15 **[0122] Preparación de Intermediario C-6a**



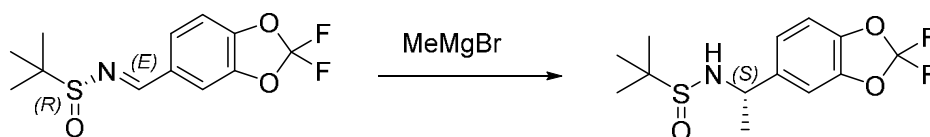
[0123] Paso 1. Síntesis de (R,E)-N-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida



20 **[0124]** A una solución de (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (SM-1) (3256 mg, 26,9 mmol) en THF (50 mL) se agregó 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (5000 mg, 26,9 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (16 mL, 53,7 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Luego el sólido se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–20% etil acetato en heptano) para proporcionar el compuesto del título (5800 mg, 74,6 % rendimiento) como un aceite de color amarillo.

[0125] LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,09 min. MS (ESI) m/z 290,0 [M+H]⁺.

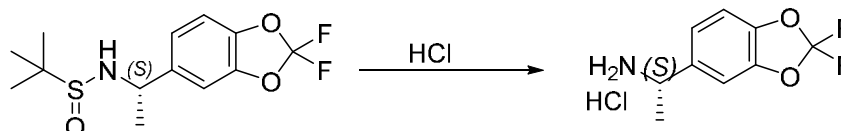
[0126] Paso 2. Síntesis de N-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



[0127] A una solución de (R, E)-N-((2, 2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (5800 mg, 20,0 mmol) en THF (60 mL) se agregó metil magnesio bromuro (20 mL, 60,1 mmol) bajo N₂ a -20 °C. La reacción se agitó a ta durante 1 h. Luego la reacción se desactivó con NH₄Cl aq y se extrajo con EA (10 mL × 3). La solución EA se lavó con salmuera (10 mL), secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% etil acetato en heptano) para proporcionar el compuesto del título (4500 mg, 73,5 % rendimiento) como un aceite de color amarillo.

[0128] LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,91 min. MS (ESI) m/z 306,1 [M+H]⁺.

[0129] Paso 3. Síntesis de (S)-1-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina

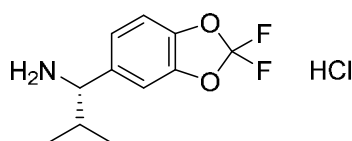


[0130] A una solución de N-[(1S)-1-((2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4500 mg, 14,7 mmol) en 1,4-dioxano (18 mL) se agregó ácido clorhídrico (18 mL, 73,7 mmol). La solución se agitó a ta durante 2 h. El solvente se eliminó. A este residuo se agregó EA (20 mL) y concentró al vacío. Otra porción de EA (20 mL) se agregó y concentró nuevamente para proporcionar el compuesto del título (3000 mg, 85,7 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

[0131] LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,60 min. MS (ESI) m/z 185,1 [M+H-NH₂]⁺.

[0132] Preparación de Intermediario C-6b

Cloruro de (S)-1-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metilpropan-1-amina hidrogeno

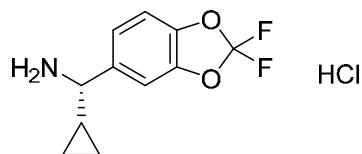


[0133] El Intermediario C-6b se sintetizó esencialmente del mismo modo que el Intermediario C-6a en 86,9 % rendimiento como un sólido de color blanco.

[0134] LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,86 min. MS (ESI) m/z 213,1 [M-H₂O+H]⁺.

[0135] Preparación de Intermediario C-6c

Cloruro de (S)-ciclopropil(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanamina hidrógeno

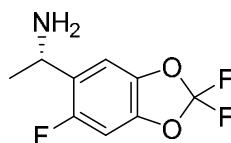


[0136] El **Intermediario C-6c** se sintetizó esencialmente del mismo modo que el **Intermediario C-6a** en 84 % rendimiento como un sólido de color blanco.

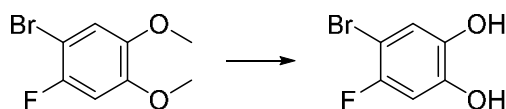
[0137] LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,75 min. MS (ESI) m/z 211,1 [M-NH₃+H]⁺.

5 **[0138] Preparación de Intermediario C-6d**

(S)-1-(2,2,6-trifluorobenzodioxol-5-yl)etan-1-amina



[0139] Paso 1. Síntesis de 4-bromo-5-fluorobenceno-1,2-diol

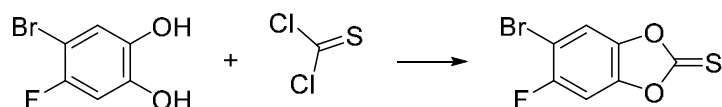


10 **[0140]** A una solución de 1-bromo-2-fluoro-4,5-dimetoxi-benzene (1,00 eq, 15,00 g, 63,8 mmol) en DCM (200 mL) se agregó tribromuro de boro (1,50 eq, 9,0 mL, 95,7 mmol, 1M en diclorometano) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se agregó metanol (50 mL) a 0 °C y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluída con DCM. Las fracciones

15 deseadas se combinaron y concentraron hasta secar al vacío para obtener 4-bromo-5-fluoro-benceno-1,2-diol (13,00 g, 62,8 mmol, 98,4 % rendimiento) como un aceite de color marrón.

[0141] LC-MS **Método 1**: Tiempo de retención = 1,50 min. MS (ESI) m/z 207,0, 209,0 [M+H]⁺.

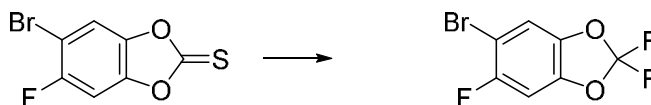
[0142] Paso 2. Síntesis de 5-bromo-6-fluorobenzodioxol-2-iona



20 **[0143]** A una solución de 4-bromo-5-fluoro-benceno-1,2-diol (1,00 eq, 15,00 g, 72,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (4,00 eq, 35412 mg, 290 mmol) en DCM (150 mL) se agregó tiofosgeno (2,50 eq, 14 mL, 181 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluída con PE/EA (10:1). Las fracciones deseadas se

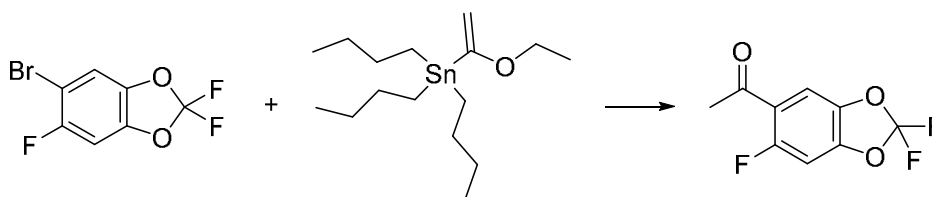
25 concentraron hasta secar al vacío para obtener 5-bromo-6-fluoro-1,3-benzodioxol-2-iona (15,00 g, 60,2 mmol, 83,1 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

[0144] LC-MS **Método 2**: Tiempo de retención = 1,86 min. MS (ESI) m/z 249,0, 251 [M+H]⁺.

[0145] Paso 3. Síntesis de 5-bromo-2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol

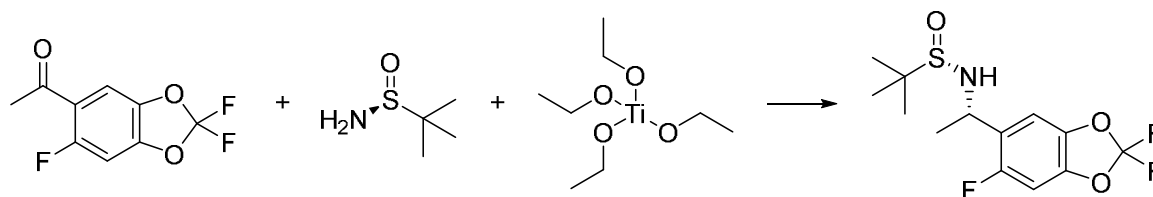
[0146] A una suspensión de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3,00 eq, 51660 mg, 181 mmol) en DCM (150 mL) se agregó fluoruro de hidrógeno –piridina (3,00 eq, 17907 mg, 181 mmol) (70%) at
 5 –78 °C bajo Nitrógeno. La reacción se agitó durante 30 minutos. A esta solución se agregó una
 solución de 5-bromo-6-fluoro-1,3-benzodioxol-2-ona (1,00 eq, 15,00 g, 60,2 mmol) en DCM
 (50 mL) a –78 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los orgánicos se
 lavaron con agua (200 mL), secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron bajo presión reducida.
 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluída con PE. Las
 10 fracciones deseadas se concentraron hasta secar al vacío para obtener 5-bromo-2,2,6-trifluoro-
 1,3-benzodioxol (12,00 g, 47,1 mmol, 78,1 % rendimiento) como un aceite incoloro.

[0147] LC–MS Método 1: Tiempo de retención = 2,13 min. MS (ESI) m/z 255,0, 257 [M+H]⁺.

[0148] Paso 4. Síntesis de 1-(2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ona

[0149] A una solución de 5-bromo-2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol (1,00 eq, 12,00 g, 47,1 mmol) y
 1-etoxiviniltrí-n-butilestaño (1,00 eq, 16 mL, 47,1 mmol) en tolueno (100 mL) se agregó
 bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (0,0363 eq, 1200 mg, 1,71 mmol) bajo Nitrógeno. La reacción
 se agitó a 90 °C durante 12 h. A la mezcla se agregó 2M HCl (100 mL) a 0 °C, se agitó durante 30
 minutos, y luego se extrajo con EA (100 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (100 mL),
 20 secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó
 mediante cromatografía en columna flash eluída con PE/EA (10:1). Las fracciones deseadas se
 concentraron hasta secar al vacío para obtener 1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piridina
 (8,00 g, 36,7 mmol, 77,9 % rendimiento) como un aceite incoloro.

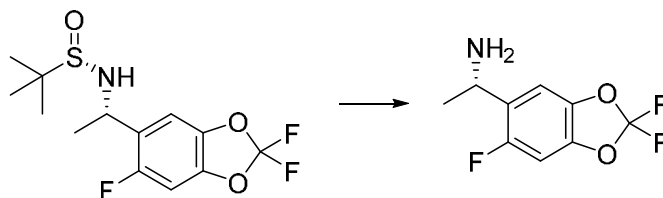
[0150] LC–MS Método 1: Tiempo de retención = 1,85 min. MS (ESI) m/z 219,0 [M+H]⁺.

[0151] Paso 5. Síntesis de (S)-2-metil-N-((S)-1-(2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)propano-2-sulfonamida

[0152] A una solución de 1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)piridina (1,00 eq, 5,00 g, 22,9 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,50 eq, 4167 mg, 34,4 mmol) en THF (50 mL) se agregó tetraetoxititanio (2,00 eq, 10458 mg, 45,8 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 12 h. Borohidruro de sodio (1,10 eq, 954 mg, 25,2 mmol) se agregó en porciones de manera gradual a la mezcla a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se agregó agua (20 mL) a 0 °C, se agitó durante 30 min, y se filtró. El filtrado se diluyó con EA (50 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluida con PE/EA (2:1). Las fracciones deseadas se concentraron hasta secar al vacío para obtener el compuesto del título (5,00 g, 15,5 mmol, 67,5 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS **Método 2**: Tiempo de retención = 1,85 min. MS (ESI) m/z 324,0 [M+H]⁺.

[0153] Paso 6. Síntesis de (S)-1-(2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina

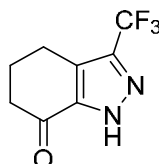


[0154] A una solución de (S)-2-metil-N-((S)-1-(2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)propano-2-sulfinamida (1,00 eq, 5,00 g, 15,5 mmol) en metanol (20 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 20 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en Na₂CO₃aq (20 mL) y se extrajo con EA (50 mL). La solución EA se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró hasta secar al vacío para obtener (1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanamina (3,20 g, 14,6 mmol, 94,4 % rendimiento) como un aceite de color amarillo.

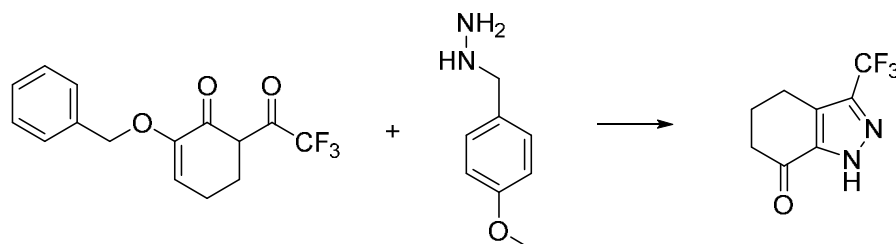
[0155] LC-MS **Método 1**: Tiempo de retención = 1,22 min. MS (ESI) m/z 203,3 [M+H-NH₂]⁺.

Preparación de Intermediario D-1

3-(Trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



Paso 1. Síntesis de 3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona

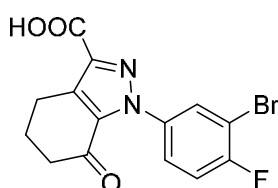


[0156] A una solución de 2-(benciloxi)-6-(2,2,2-trifluoroacetil)ciclohex-2-en-1-ona (6000 mg, 20,0 mmol) y (4-metoxibencil)hidrazina (3041 mg, 20,0 mmol) en etanol (60 mL) se agregó trietilamina (2,8 mL, 20,0 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 8 h. A esta mezcla de reacción se agregó TFA (20 mL) a 80 °C y agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 20%) para proporcionar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC (NH₄HCO₃ como modificador) para proporcionar el compuesto del título (1400 mg, 34% rendimiento) como un sólido de color blanco.

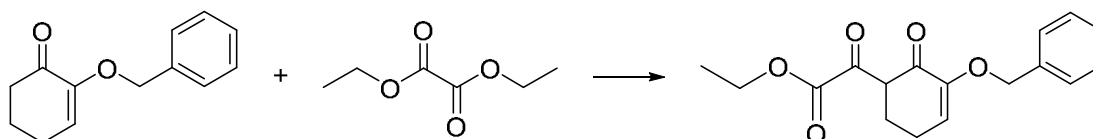
LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,46 min. MS (ESI) m/z 204,9 [M+H]⁺.

Preparación de Intermediario D-1b

Ácido 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxílico



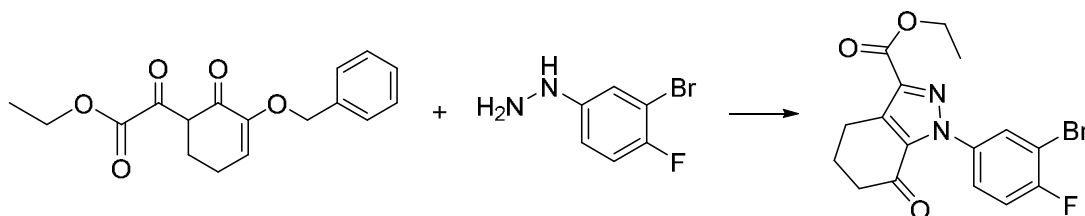
Paso 1. Síntesis de etil 2-(3-(benciloxi)-2-oxociclohex-3-en-1-il)-2-oxoacetato



A una solución de 2-benciloxiciclohex-2-en-1-ona (1,00 eq, 5000 mg, 24,7 mmol) en THF (50 mL) se agregó litio bis(trimetilsilil)amida (1,50 eq, 6205 mg, 37,1 mmol) lentamente a -50 °C. La solución se agitó a ta durante 0,5 h. Luego dietil oxalato (1,20 eq, 4,1 mL, 29,7 mmol) se agregó lentamente y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La reacción se desactivó con NH₄Cl aq y la parte acuosa se extrajo con EA (10 mL × 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-15% etil acetato en heptano) para proporcionar el compuesto del título etil 2-(3-benciloxi-2-oxo-ciclohex-3-en-1-il)-2-oxo-acetato (6000 mg, 19,8 mmol, 80,3 % rendimiento) como un aceite de color amarillo.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,26 min. MS (ESI) m/z 303,1 [M+H]⁺.

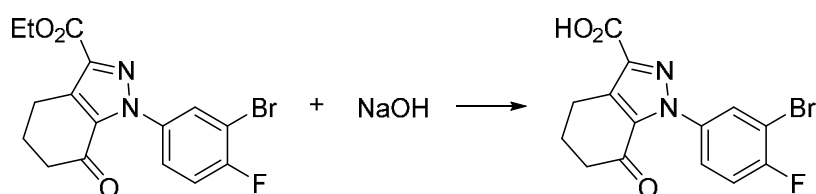
Paso 2. Síntesis de etil 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato



A una solución de etil 2-(3-benciloxi-2-oxo-ciclohex-3-en-1-il)-2-oxo-acetato (1,00 eq, 3000 mg, 9,92 mmol) en etanol (30 mL) se agregó (3-bromo-4-fluoro-fenil)hidrazina (1,10 eq, 2238 mg, 10,9 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La solución se enfrió a ta mientras se precipitó un sólido de color amarillo. El sólido se filtró y secó al vacío para proporcionar el compuesto del título etil 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carboxilato (1800 mg, 4,72 mmol, 47,6 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,01 min. MS (ESI) m/z 381,0, 383 [M+H]⁺.

Paso 3. Síntesis de ácido 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico

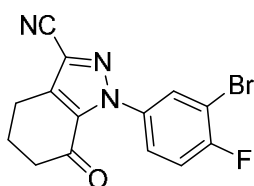


A una solución de etil 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carboxilato (1,00 eq, 800 mg, 2,10 mmol) en metanol (10 mL) se agregó hidróxido de sodio (3,00 eq, 252 mg, 6,30 mmol). La solución se agitó a ta durante 2 h. Luego solvente se eliminó y el pH se ajustó a < 2 con 2N HCl. La solución acuosa se extrajo con EA (25 mL × 3). La solución orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carboxílico ácido (610 mg, 1,73 mmol, 82,3 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

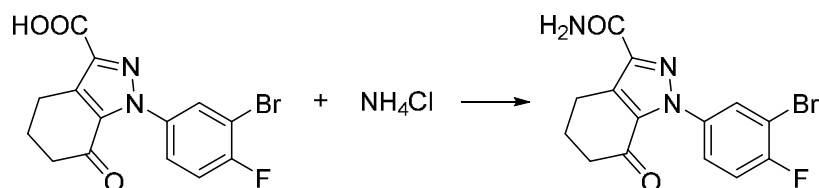
LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,24 min. MS (ESI) m/z 352,9, 354,9 [M+H]⁺.

Preparación de Intermediario D-1c

1-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonitrilo



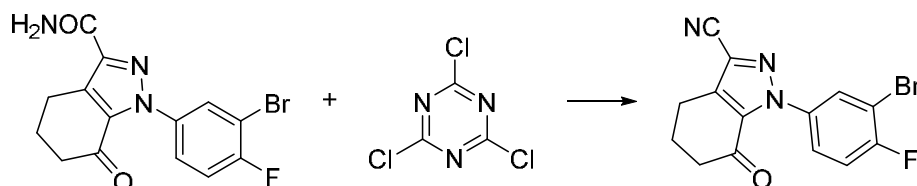
Paso 1. Síntesis de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-

carboxamida

A una solución de ácido 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carboxílico (1,00 eq, 600 mg, 1,70 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (1,50 eq, 969 mg, 2,55 mmol), N,N-diisopropiletilamina (3,00 eq, 0,89 mL, 5,10 mmol), y cloruro de amonio (2,00 eq, 182 mg, 3,40 mmol). La reacción se agitó a ta
 5 durante la noche. Luego se desactivó con NH₄Cl_{aq} (20 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (25 mL × 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50% etil acetato en heptano) para proporcionar el compuesto del título 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carboxamida (420 mg, 1,19 mmol, 70,2 %
 10 rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,67 min. MS (ESI) m/z 351,9, 353,9 [M+H]⁺.

Paso 2. Síntesis de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonitrilo

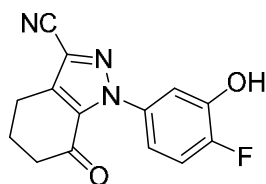


A una solución de 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carboxamida (1,00 eq, 420 mg, 1,19 mmol) en DMF (5 mL) se agregó 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (2,00 eq, 440 mg, 2,39 mmol) a 0 °C y agitó durante 1h. Luego agua (20 mL) se agregó y se extrajo con EA (25
 20 mL × 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-40% etil acetato en heptano) para brindar 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carbonitrilo (360 mg, 1,08 mmol, 90,3 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,97 min. MS (ESI) m/z 333,7, 335,7 [M+H]⁺.

Preparación de Intermediario D-1d

1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonitrilo



Paso 1. Síntesis de 1-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carbonitrilo

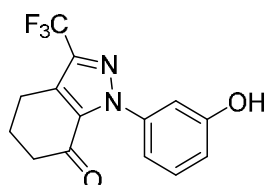


A una solución de 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carbonitrilo
 5 **(Intermediario D-1d)** (360 mg, 1,08 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregaron carbonato de cesio (878 mg, 2,69 mmol), agua (58 mg, 3,23 mmol), y [9-[diter-butil-[6-metoxi-3-metil-2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]-λ5-fosfanil]-8-aza-9λ4-paladatriciclo[8.4.0.02,7]tetradeca-1(10),2,4,6,11,13-hexaen-9-il] metanosulfonato (90 mg, 0,11 mmol) a ta bajo N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante combi-flash de fase inversa
 10 (0,01N NH₄HCO₃ en ACN) para proporcionar 1-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carbonitrilo (150 mg, 51,3%) como un sólido de color amarillo.

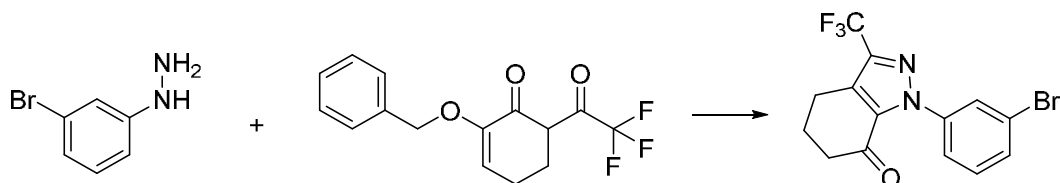
LCMS (Método 4): Rt 1,55 min. MS (ESI) m/z 272,1 [M+H]⁺.

Preparación de Intermediario D-2

1-(3-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



Paso 1. Síntesis de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona (Intermediario D-2a)

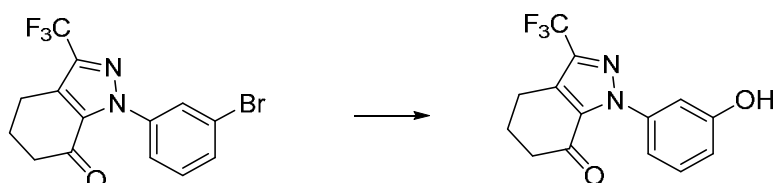


[0157] A una solución de 2-benciloxi-6-(2,2,2-trifluoroacetil)ciclohex-2-en-1-ona (7,90 g, 26,5
 20 mmol) en DMF (80 mL) se agregó (3-bromofenil)hidrazina (4,95 g, 26,5 mmol). La reacción se agitó a ta durante la noche bajo Ar. Luego la mezcla se diluyó con agua (800 mL) y se extrajo con EA (150 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL) y secaron sobre Na₂SO₄. El residuo se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (Biotage,

120 g columna de gel de sílice @ 80 mL/min, eluída con 0–30% etil acetato en petróleo durante 20 min) para proporcionar el compuesto del título **Intermediario D-2a** (4,81 g, 51% rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.

LC–MS (Método 1): Tiempo de retención = 2.23 min. MS (ESI) m/z 359/361 [M+H]⁺.

5 **Paso 2. Síntesis de 1-(3-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona**

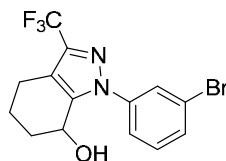


El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo según se describe para **Preparación de Intermediario D-1d**.

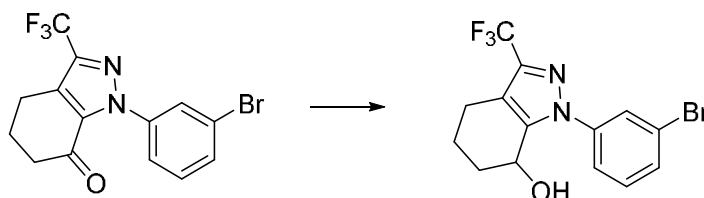
LC–MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,91 min. MS (ESI) m/z 297,2 [M+H]⁺.

10 **Preparación de Intermediario D-2b**

1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol



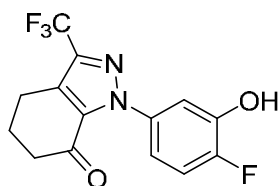
Paso 1. Síntesis de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol



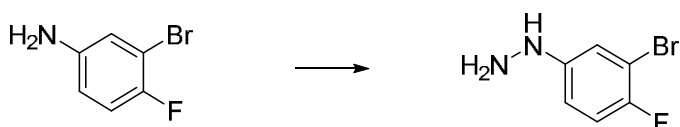
- 15 A una solución de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (1,00 eq, 14,00 g, 39,0 mmol) en etanol (100 mL) se agregó borano·hidruro de sodio (3,00 eq, 4,42 g, 117 mmol) a 0 °C bajo N₂. La reacción se agitó a ta bajo N₂ durante 1 h. A la mezcla se agregó NH₄Cl_{aq} (30 mL) y agua (100 mL). La mezcla se extrajo con EA (70 mL x 3). Las capas EA se lavaron con salmuera (80 mL), concentraron in vacuo. El producto crudo luego se purificó mediante
- 20 cromatografía en columna flash eluyendo 20% etil acetato en isohexano para brindar 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (13,00 g, 36,0 mmol, 92,3 % rendimiento) como sólido de color blanco.

Preparación de Intermediario D-3

1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



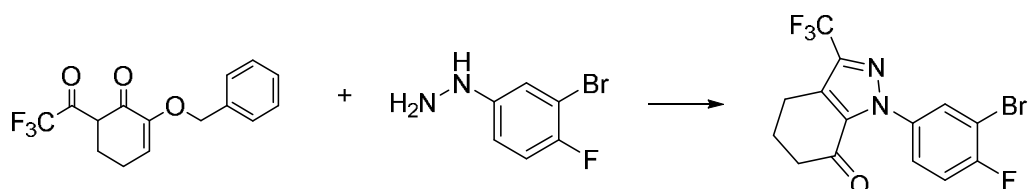
Paso 1. Síntesis de (3-bromo-4-fluorofenil) hidrazina



[0158] A una solución de 3-bromo-4-fluoro-anilina (10000 mg, 52,6 mmol) en HCl acuoso concentrado (100 mL), se agregó nitrito de sodio (4358 mg, 63,2 mmol) en porciones a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Luego cloruro de estaño (II) (44908 mg, 237 mmol) en HCl acuoso concentrado (90 mL) se agregó a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La fase acuosa se trató con NaOH hasta que se logró un pH de 14 y luego se extrajo con etil acetato (3 x 80 mL). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 21%) para proporcionar el compuesto del título (10500 mg, 92% rendimiento) como un sólido de color gris.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,39 min. MS (ESI) m/z 205/207 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

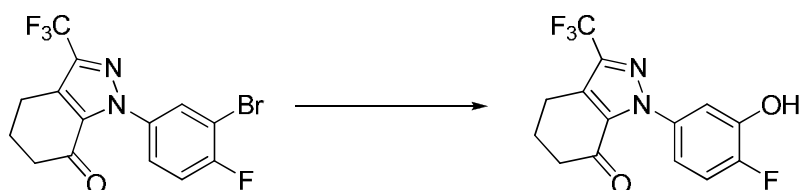
Paso 2. Síntesis de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona (Intermediario D-3a)



[0159] A una solución de (3-bromo-4-fluoro-fenil) hidrazina (6000 mg, 29,3 mmol) en etanol (60 mL) se agregó 2-benciloxi-6-(2,2,2-trifluoroacetil)ciclohex-2-en-1-ona (10474 mg, 35,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 20%) para proporcionar el compuesto del título (3500 mg, 31% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 2,23 min. MS (ESI) m/z 377/ 379 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Paso 3. Síntesis de 1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona

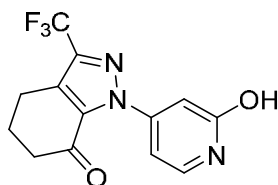


[0160] A una solución de 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (Intermediario **D-3a**) (5000 mg, 13,3 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (10 mL) se agregaron 2-di-ter-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (563 mg, 1,33 mmol), hidróxido de cesio monohidrato (6679 mg, 39,8 mmol), y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (500 mg, 0,5 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (NH_4HCO_3 como modificador) para proporcionar el compuesto del título (2000 mg, 47% rendimiento) como un sólido de color blanco.

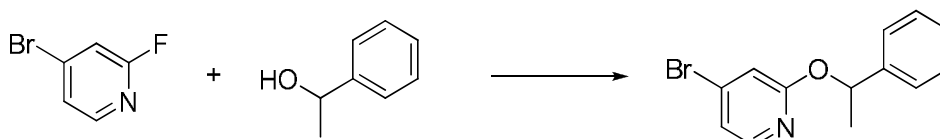
LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 1,98 min. MS (ESI) m/z 315,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Preparación de Intermediario **D-4**

1-(2-hidroxipiridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



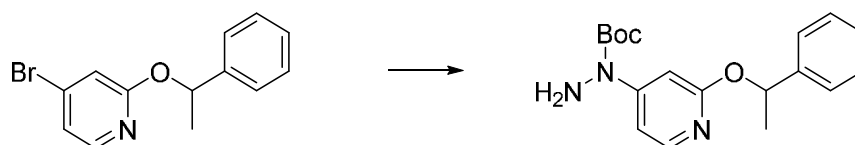
Paso 1. Síntesis de 4-bromo-2-(1-feniletoksi)piridina



15 **[0161]** A una solución de 4-bromo-2-fluoro-piridina (20000 mg, 114 mmol) y 1-feniletanol (13908 mg, 114 mmol) en DMF (200 mL) se agregó carbonato de cesio (111081 mg, 341 mmol). Luego la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía flash eluída con 10% etil acetato en isohexano para obtener el compuesto del título (29000 mg, 92% rendimiento) como un sólido de color amarillo.

20 LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,45 min. MS (ESI) m/z 174,1 / 176,1 ($\text{M}-\text{PhCHMe}+\text{H}$)⁺.

Paso 2. Síntesis de ter-butil 1-(2-(1-feniletoksi)piridina-4-il)hidrazinacarboxilato

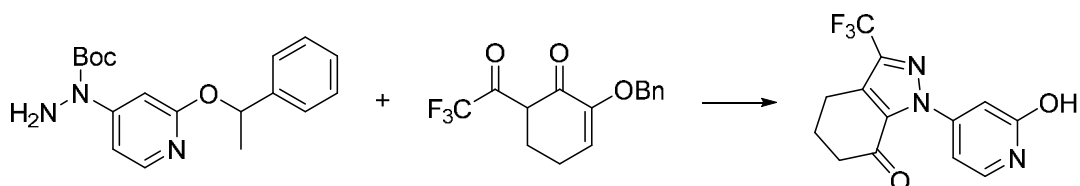


[0162] A una solución de 4-bromo-2-(1-feniletoksi)piridina (15000 mg, 53,9 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) se agregó ter-butil N-aminocarboxilato (8553 mg, 64,7 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-

4,5-diil)bis(difenilfosfina) (3120mg, 5,39 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (4938 mg, 5,39 mmol), y carbonato de cesio (52714 mg, 162 mmol). Luego la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche bajo Ar. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluída con 10% etil acetato en isohexano para obtener el compuesto del título (16000 mg, 90% rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,11 min. MS (ESI) m/z 330 [M+H]⁺.

Paso 3. Síntesis de 1-(2-hidroxipiridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahydro-7H-indazol-7-ona

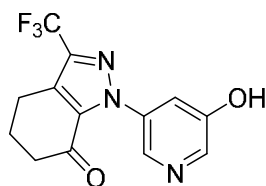


- 10 **[0163]** A una solución de ter-butil 1-(2-(1-feniletoksi)piridina-4-il)hidrazinacarboxilato (10 g, 30,4 mmol) y 2-(benciloxi)-6-(2,2,2-trifluoroacetil)ciclohex-2-en-1-ona in 2,2,2-trifluoroetanol (100 mL) se agregó ácido sulfúrico (25 mL). Luego la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se vertió dentro de agua (500 mL) y el pH se ajustó a 8-9 con NaHCO₃, luego se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, secaron sobre
- 15 Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluída con 10% etil acetato en isohexano para obtener el compuesto del título (5 g, 55% rendimiento) como un sólido de color amarillo.

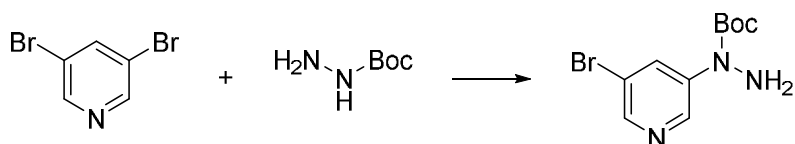
LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,72 min. MS (ESI) m/z 298,3 [M+H]⁺

Preparación de Intermediario D-5

- 20 **1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona**



Paso 1. Síntesis de ter-butil 1-(5-bromopiridin-3-il)hidrazina-1-carboxilato



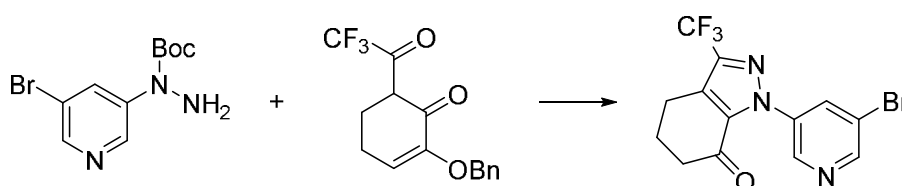
- 25 **[0164]** A una solución de 3,5-dibromopiridina (10,0 g, 42,2 mmol) y ter-butil N-aminocarbamato (5,58 g, 42,2 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se agregó carbonato de cesio (41,26 g, 127 mmol), (9,9-dimetil-9h-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (2,44 g, 4,22 mmol)

y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (3,87 g, 4,22 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (PE : EA = 5:1) para brindar el compuesto del título (4,10 g, 33% rendimiento) como un sólido de color amarillo.

5 LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 1,92 min. MS (ESI) m/z 288,1/290,1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

Paso 2. Síntesis de 1-(5-bromopiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona

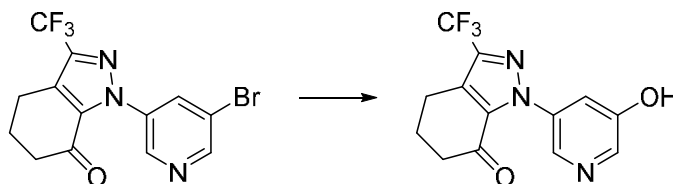


10 **[0165]** A una solución de ter-butil 1-(5-bromopiridin-3-il)hidrazina-1-carboxilato (4,10 g, 14,2 mmol) y 2-benciloxi-6-(2,2,2-trifluoroacetyl)ciclohex-2-en-1-ona (4,67 g, 15,7 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (20 mL, 265 mmol) se agregó ácido sulfúrico (5,0 mL, 93,8 mmol) por goteo a 0°C. La reacción se agitó a 80 °C durante 6 h y se enfrió. A esta solución se agregó solución acuosa
15 6N de hidróxido de sodio por goteo 0 °C. Después de la adición, la mezcla se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (PE : EA = 5:1) para brindar el compuesto del título (3,50 g, 65% rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 2,11 min. MS (ESI) m/z 360,0/362,0 $[M+H]^+$.

20 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,65–2,58 (m, 2H), 2,20–2,12 (m, 2H).

Paso 3. Síntesis de 1-(5-hidroxi-3-piridil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona



25 **[0166]** A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona (3,50 g, 9,72 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (5 mL) se agregó 2-di-ter-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (413 mg, 0,972 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (890 mg, 0,972 mmol) e hidróxido de cesio monohidrato (4,90 g, 29,2 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH_4HCO_3 en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar el compuesto del

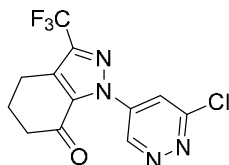
título (1,15 g, 40% rendimiento) como un sólido color blancuzco.

LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 1,81 min. MS (ESI) m/z 298,2 $[M+H]^+$.

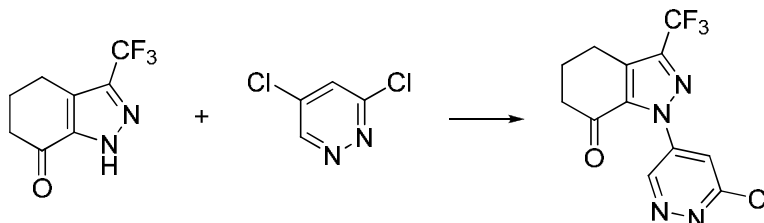
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,36 (t, 1H), 2,90 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,63–2,57 (m, 2H), 2,19–2,11 (m, 2H).

5 Preparación de Intermediario D-6

1-(6-cloropiridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



Paso 1. Síntesis de 1-(6-cloropiridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona

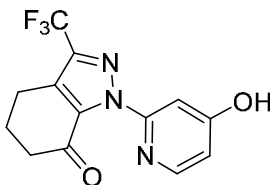


[0167] A una solución de 3,5-dicloropiridazina (1,82 g, 12,2 mmol) en DMF (30 mL) se agregó 3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidroindazol-7-ona (Intermediario **D-1**) (2,50 g, 12,2 mmol) y carbonato de cesio (7980 mg, 24,5 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y luego se vertió dentro de agua (200 mL). La solución se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (PE : EA = 5:1) para obtener el compuesto del título (1300 mg, 32% rendimiento) como un sólido de color amarillo.

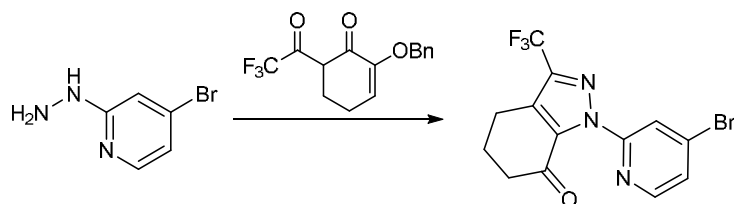
LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,99 min. MS (ESI) m/z 317,1 $[M+H]^+$.

Preparación de Intermediario D-7

1-(4-hidroxipiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



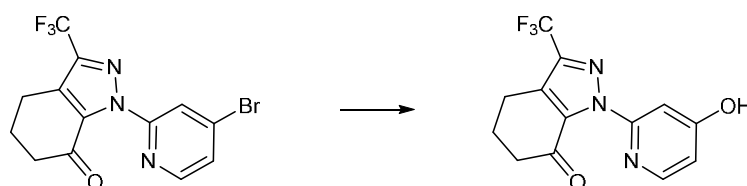
Paso 1. Síntesis de 1-(4-bromopiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona (Intermediario D-7a)



[0168] A una solución de (4-bromo-2-piridil) hidrazina (630 mg, 3,35 mmol) y 2-benciloxi-6-(2,2,2-trifluoroacetil)ciclohex-2-en-1-ona (1049 mg, 3,52 mmol) en TFE/H₂SO₄ (v/v= 3:1) (10 mL). La reacción se agitó a 80°C durante 8 h. A la mezcla de reacción se agregó agua (20 mL), la
 5 mezcla se ajustó a pH = 8 mediante la adición de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado. Y luego se extrajo con etil acetato (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró in vacuo para brindar el residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 25%) para proporcionar el compuesto del título (830 mg, 67,4 %
 10 rendimiento) como una goma de color amarillo.

[0169] LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,95 min. MS (ESI) m/z 359,9 [M+H]⁺.

Paso 2. Síntesis de 1-(4-hidroxipiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona

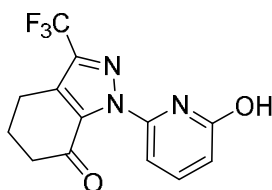


[0170] A una solución de 1-(4-bromo-2-piridil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (830 mg, 2,30 mmol), hidróxido de cesio monohidrato (1161 mg, 6,91 mmol), 2-di-ter-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (98 mg, 0,23 mmol) y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (106 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL)/Agua (2 mL) bajo N₂. La reacción se agitó a 80°C durante 8 h. A la
 15 mezcla de reacción se agregó agua (20 mL), y luego se extrajo con etil acetato (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para brindar el residuo, que se purificó mediante prep-HPLC (NH₄HCO₃ condición) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 32,9 % rendimiento) como un sólido de color gris.

[0171] LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,27 min. MS (ESI) m/z 298,0 [M+H]⁺.

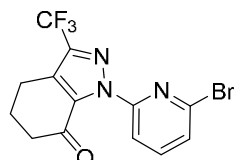
Preparación de Intermediario D-8

1-(6-hidroxipiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



Preparación de Intermediario D-8a

1-(6-bromopiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



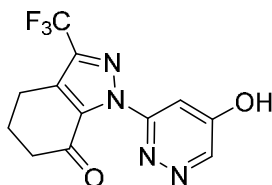
- 5 El Intermediario D-8 e Intermediario D-8a se prepararon siguiendo los procedimientos similares a la Preparación de Intermediario D-7 e Intermediario D-7a.

Intermediario D-8: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,50 min. MS (ESI) m/z 298,0 [M+H]⁺.

- 10 Intermediario D-8a: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,96 min. MS (ESI) m/z 360,0 [M+H]⁺.

Preparación de Intermediario D-9

1-(5-hidroxipiridazin-3-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



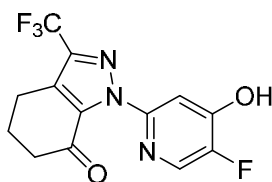
- 15 Intermediario D-9 se preparó esencialmente del mismo modo que el Intermediario D-4. (410 mg, 1,37 mmol, 26,4 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-Masa (Método 1): Tiempo de retención = 1,68 min. MS (ESI) m/z 299,1 [M+H]⁺.

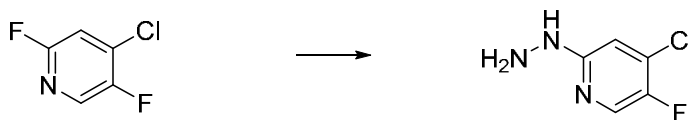
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,69 – 2,63 (m, 2H), 2,29 – 2,20 (m, 2H).

Preparación de Intermediario D-10

- 20 1-(5-fluoro-4-hidroxipiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



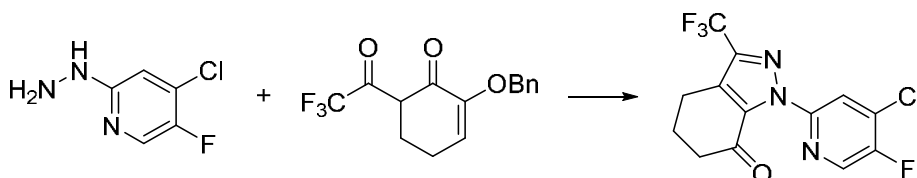
Paso 1. Síntesis de 4-chloro-5-fluoro-2-hidrazinailpiridina



Una mezcla de 4-cloro-2,5-difluoro-piridina (1,00 eq, 4,00 g, 26,8 mmol) en IPA (15 mL) e hidrato de hidracina (2,00 eq, 2,6 mL, 53,5 mmol) se agitó a ta durante 72 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH_4HCO_3 en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar 4-cloro-5-fluoro-2-piridil)hidrazina (1,00 g, 6,19 mmol, 23,1 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-Masa (Método 2): Tiempo de retención = 1,29 min. MS (ESI) m/z 162,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

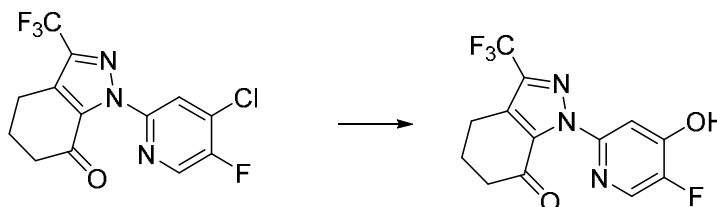
Paso 2. Síntesis de 1-(4-cloro-5-fluoropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



A una solución de 4-cloro-5-fluoro-2-piridil)hidrazina (1,00 eq, 1,30 g, 8,05 mmol) y 2-benciloxi-6-(2,2,2-trifluoroacetil)ciclohex-2-en-1-ona (1,10 eq, 2,64 g, 8,85 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (32,9 eq, 20 mL, 265 mmol) se agregó ácido sulfúrico (11,7 eq, 5,0 mL, 93,8 mmol) por goteo a 0 °C. La reacción se agitó a 80 °C durante 6 h. A la mezcla de reacción se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso (6N) por goteo a 0 °C. La mezcla se extrajo con etil acetato (50 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (PE:EA = 5 : 1) para brindar 1-(4-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (1,30 g, 3,90 mmol, 48,4 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC-Masa (Método 1): Tiempo de retención = 2,07 min. MS (ESI) m/z 334,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3. Síntesis de 1-(5-fluoro-4-hidroxipiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



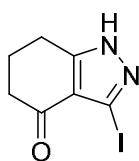
A una solución de 1-(4-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (1,00 eq, 90 mg, 0,270 mmol) en 1,4-dioxano (15mL) y agua (5,00 eq, 24 mg, 1,35 mmol) se agregó carbonato de cesio (3,00 eq, 264 mg, 0,809 mmol) y RockPhos Pd G3 (CAS#: 2009020–

38-4) (0,10 eq, 23 mg, 0,0270 mmol) (). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 min bajo Nitrógeno. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en columna flash (DCM : MeOH = 10 : 1) para brindar el producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10-
5 100% acetonitrilo) para brindar 1-(5-fluoro-4-hidroxi-2-piridil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (20 mg, 0,0634 mmol, 23,5 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

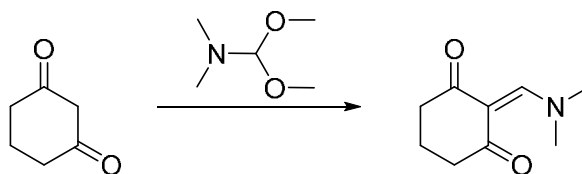
LC-Masa (Método 1): Tiempo de retención = 1,82 min. MS (ESI) m/z 316,1 [M+H]⁺.

Preparación de Intermediario D-11

3-yodo-1,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ona



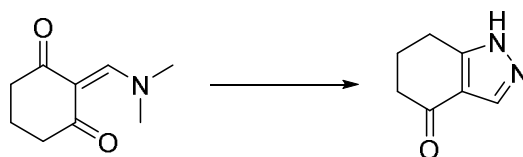
Paso 1. Síntesis de 2-(dimetilaminometileno)ciclohexano-1,3-diona



A una solución de ciclohexano-1,3-diona (18,0 g, 161,00 mmol) en DMF-DMA (45 mL, 336,00 mmol) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para brindar un residuo que se lavó
15 con éter de petróleo (100 mL x 2) y filtró para obtener 2-(dimetilaminometileno) ciclohexano-1,3-diona (24,0 g, 84,9 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,11 min. MS (ESI) m/z 168,2 [M+H]⁺.

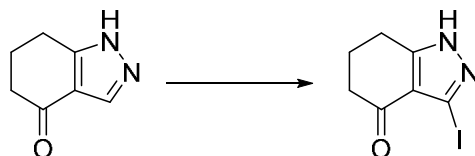
Paso 2. Síntesis de 1,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ona



A una solución de 2-(dimetilaminometileno) ciclohexano-1,3-diona (24,0 g, 144,00 mmol) en etanol (300 mL) se agregó acético ácido (21 mL) e hidrato de hidrazina (3588 mg, 71,80 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (éter de petróleo / etil acetato = 5 / 1) para obtener 1,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ona (8,0 g, 40,9 %) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,12 min. MS (ESI) m/z 137,1 [M+H]⁺.

Paso 3. Síntesis de 3-yodo-1,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ona

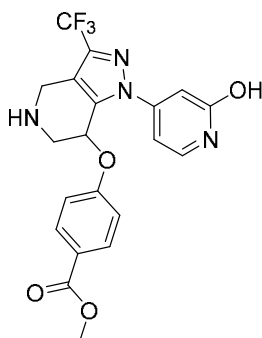


A una solución de 1,5,6,7-tetrahydroindazol-4-ona (8,0 g, 58,80 mmol) en DMF (200 mL) se agregó n-iodosuccinimida (16,0 g, 71,10 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla se lavó con agua (1000 mL) y se extrajo con etil acetato (300 mL x 3). La fase orgánica combinada se concentró para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (éter de petróleo / etil acetato = 2 / 1) para obtener 3-yodo-1,5,6,7-tetrahydroindazol-4-ona (3000 mg, 18,5%) como un sólido de color amarillo claro.

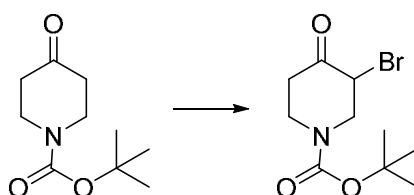
LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,44 min. MS (ESI) m/z 263,0 $[M+H]^+$.

Preparación del Intermediario E1

- 10 metil 4-((1-(2-hidroxipiridin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-7-il)oxi)benzoato

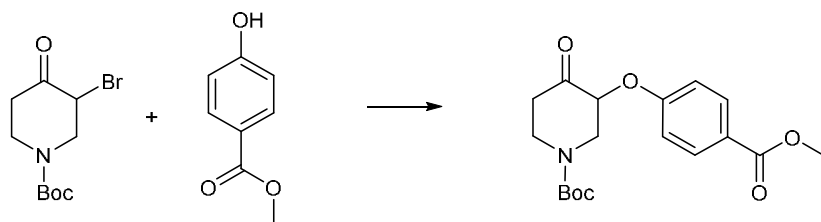


Paso 1. Síntesis de *ter*-butil 3-bromo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato



- 15 A una solución agitada de 1-boc-4-piperidona (1,00 eq, 200 mg, 1,00 mmol) en cloroformo (2 mL) se agregó lentamente bromo (1,10 eq, 0,057 mL, 1,10 mmol) bajo N_2 a 0 °C. La agitación continuó a 0 °C durante 15 min luego lentamente se entibió a rt y agitó durante 16 h. TLC mostró un punto no polar. La muestra se usó en el siguiente paso de la reacción sin purificación y caracterización.

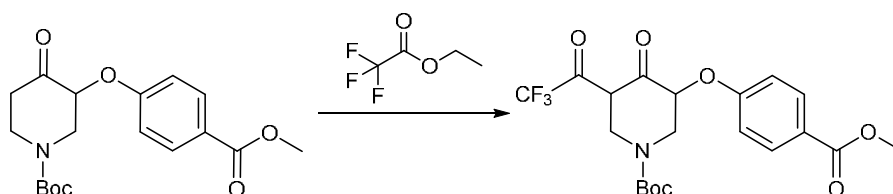
Paso 2. Síntesis de *ter*-butil 3-(4-(metoxicarbonil)fenoxi)-4-oxopiperidina-1-carboxilato



A una solución de *ter*-butil 3-bromo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato (5000 mg, 18,00 mmol), metil 4-hydroxybenzoato (3009 mg, 19,8 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se agregó carbonato de potasio (4969 mg, 36,00 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar el compuesto del título (5800 mg, 78,5 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,88 min. MS (ESI) m/z 294,1 $[M+H-tBu]^+$.

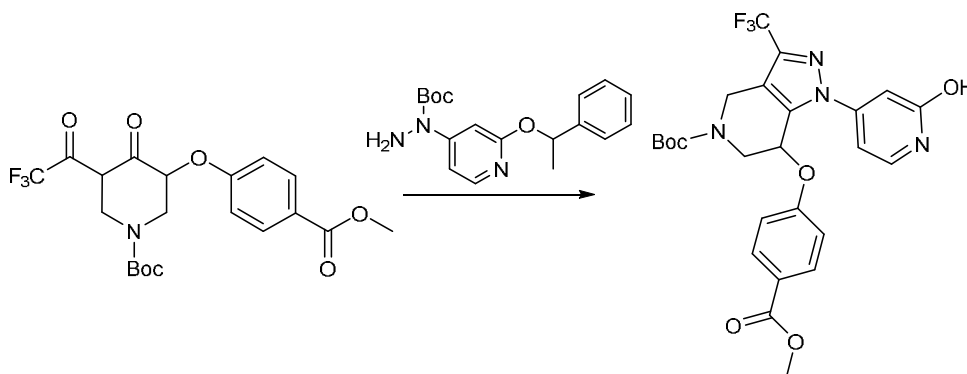
Paso 3. Síntesis de *ter*-butil 3-(4-(metoxycarbonil)fenoxi)-4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-1-carboxilato



A una solución de *ter*-butil 3-(4-metoxycarbonilfenoxi)-4-oxo-piperidina-1-carboxilato (4100 mg, 11,70 mmol) y etil trifluoroacetato (2,8 mL, 23,50 mmol) en THF (45 mL) se agregó diisopropilamida de litio (2514 mg, 23,50 mmol) a -78 °C bajo N₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para brindar el compuesto del título (5000 mg, 76,5 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,51 min. MS (ESI) m/z 446,0 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de *ter*-butil 1-(2-hidroxipiridin-4-il)-7-(4-(metoxycarbonil)fenoxi)-3-(trifluorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-carboxilato

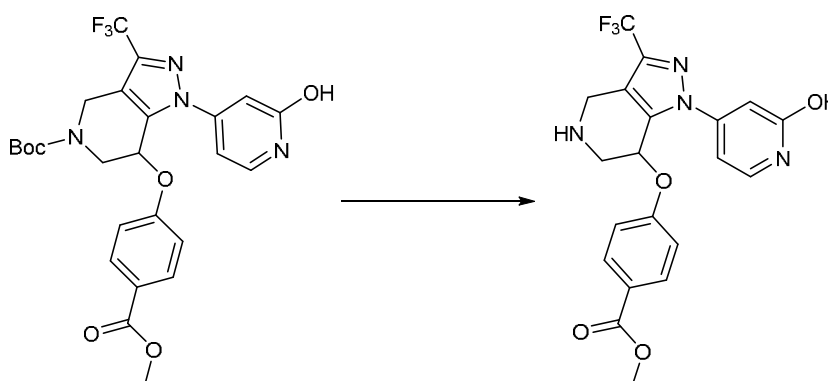


A una solución de *ter*-butil 3-(4-metoxycarbonilfenoxi)-4-oxo-5-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-1-carboxilato (5000 mg, 11,20 mmol) en ácido acético (50 mL) se agregaron *ter*-butil *N*-amino-*N*-

[2-(1-feniletoksi)-4-piridil]carbamato (4068 mg, 12,30 mmol) y (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro) (9081 mg, 22,50 mmol). La reacción se agitó 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 100%) para proporcionar el compuesto del título (2700 mg, 36,0 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,97 min. MS (ESI) m/z 535,0 [M+H]⁺.

Paso 5. Síntesis de metil 4-((1-(2-hidroxipiridin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-7-il)oxi)benzoato

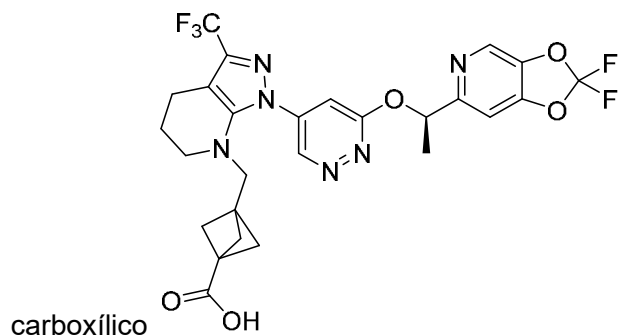


Ter-butil 1-(2-hidroxi-4-piridil)-7-(4-metoxycarbonilfenoxi)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (2700 mg, 5,05 mmol) se disolvió en HCl en 1,4-dioxano (4M, 30 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (metanol in diclorometano de 0% a 7%) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 23,7 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,46 min. MS (ESI) m/z 435,1 [M+H]⁺.

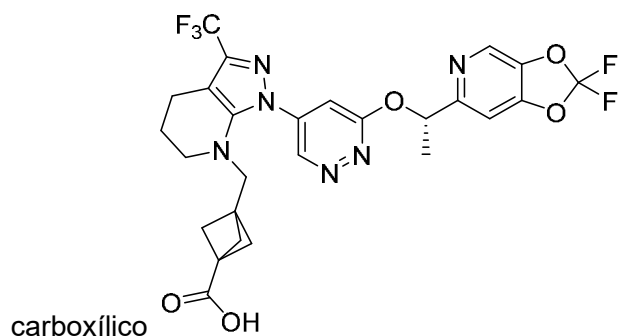
Ejemplos 1 y 2

Ácido (R)-3-((1-(6-(1-(2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-6-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-

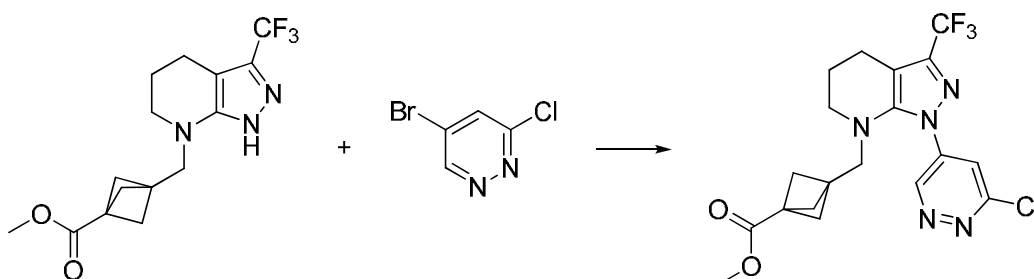


Ácido (S)-3-((1-(6-(1-(2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-6-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-

(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-



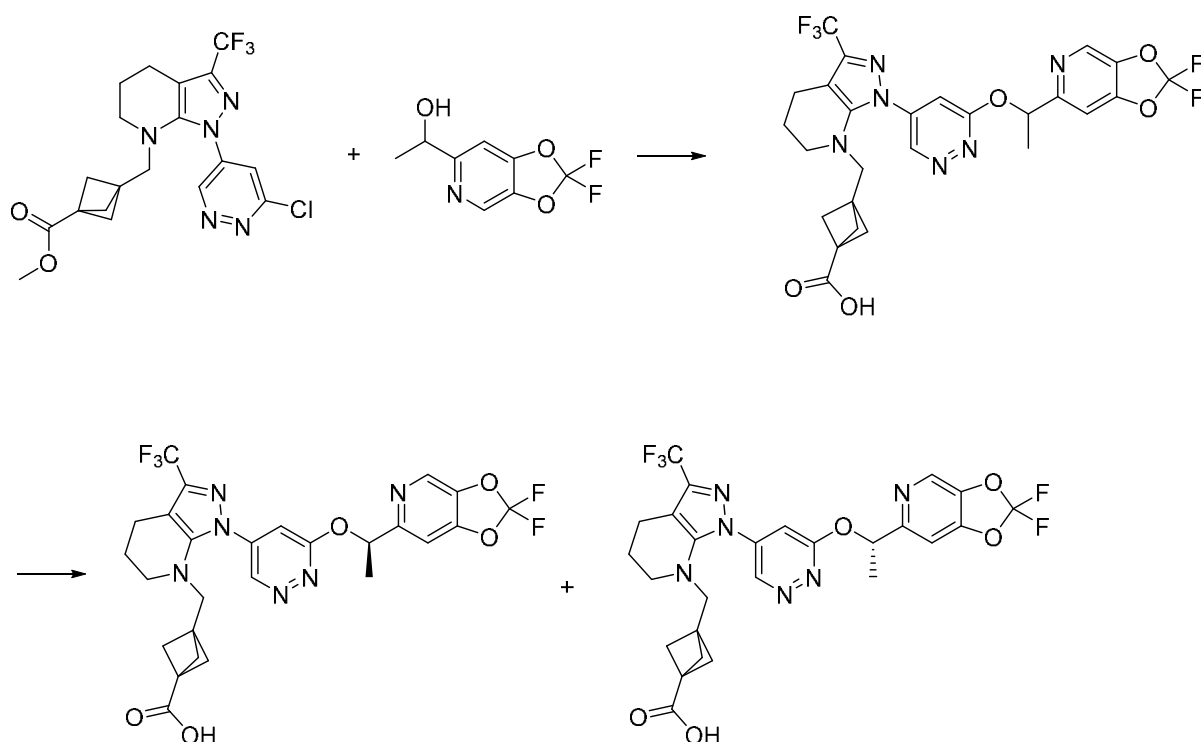
Paso 1. Síntesis de metil 3-((1-(6-cloropiridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7(4H)-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



[0172] A una solución de metil 3-[[3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (Intermediario **A-1**) (370 mg, 1,12 mmol) en DMF (5 mL) se agregó 5-bromo-3-cloro-piridazina (261 mg, 1,35 mmol) y Cs₂CO₃ (549 mg, 1,69 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió dentro de agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (10-20% EA en heptano) para obtener el compuesto del título (50 mg, 10% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 2,30 min. MS (ESI) m/z 442,2 [M+H]⁺.

Paso 2. Síntesis de ácido (R)-3-((1-(6-(1-(2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-6-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico y ácido (S)-3-((1-(6-(1-(2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-6-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



[0173] A una solución de 1-(2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-6-il)etanol (**Intermediario C-2**) (46 mg, 0,226 mmol) en THF (3 mL) se agregó NaH (9,1 mg, 0,226 mmol) a 0 °C y se agitó a ta durante 30 min. Luego metil 3-[[1-(6-cloropiridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (50 mg, 0,113 mmol) se agregó. La solución de reacción se agitó a ta durante 1h. La solución se concentró y purificó mediante Prep-HPLC para brindar 18 mg del producto como un sólido de color blanco. Esta mezcla enantiomérica se separó mediante SFC para obtener el compuesto del título con la primera fracción designada como **P1** (7,2 mg, 11% rendimiento, un sólido color blanco) y la segunda fracción como **P2** (7,8 mg, 12% rendimiento, un sólido blanco).

HPLC quiral : Columna: OJ-3 4,6×100mm 3µm; Co solvente: MeOH [0,2%NH₃(7M en MeOH)].

P1: tiempo de retención = 0,940 min

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,77 min. MS (ESI) m/z 595,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 9,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,39 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,30–3,25 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,03–1,95 (m, 6H), 1,86–1,79 (m, 2H), 1,76 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

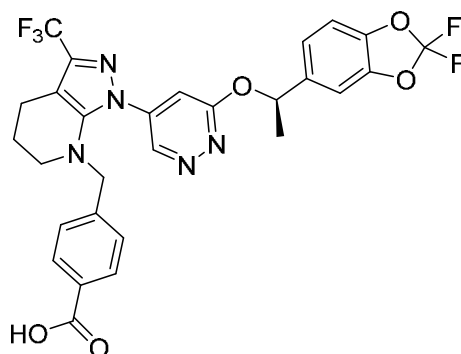
P2: tiempo de retención = 2,196 min.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,77 min, MS (ESI) m/z 595,2 [M+H]⁺.

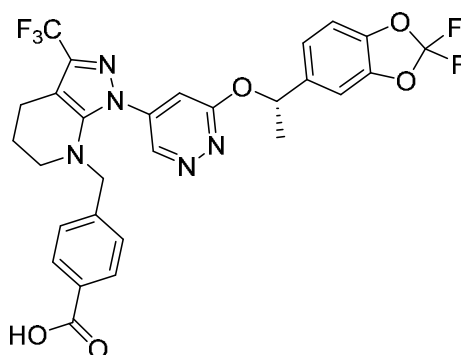
¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 9,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,39 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,30–3,25 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,03–1,95 (m, 6H), 1,86–1,79 (m, 2H), 1,76 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplos 3 y 4

Ácido (R)-4-((1-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il)metil)benzoico



- 5 Ácido (S)-4-((1-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il)metil)benzoico



[0174] Ejemplos 3 y 4 se sintetizaron siguiendo los procedimientos para la síntesis de **Ejemplo 1 y 2**.

- 10 **[0175]** Condiciones Prep Quiral: Columna: IG 20×250mm, 10 µm; Fase móvil: CO₂/MeOH (0,2% Amoníaco en metanol) = 65/35.

P1: Tiempo de retención = 1,51 min

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,86 min. MS (ESI) m/z 604 [M+H]⁺.

- 15 ¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12–6,99 (m, 3H), 6,24 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,29–3,25 (m, 2H), 2,74–2,62 (m, 2H), 1,87–1,72 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

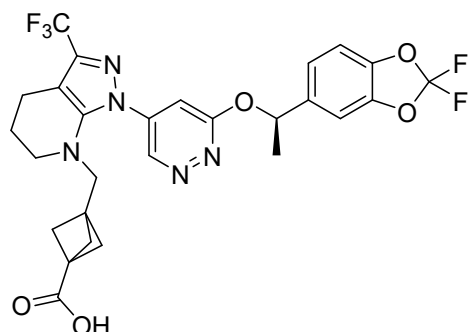
P2: Tiempo de retención = 2,21 min

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,86 min, MS (ESI) m/z 604 [M+H]⁺.

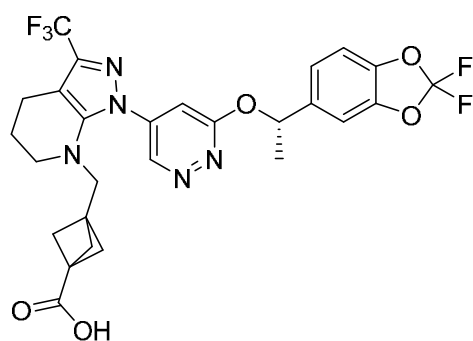
- 20 ¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12–6,99 (m, 3H), 6,24 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,29–3,25 (m, 2H), 2,74–2,62 (m, 2H), 1,87–1,72 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplos 5 y 6

Ácido (R)-3-((1-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



Ácido (S)-3-((1-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



[0176] Ejemplos 5 y 6 se sintetizaron siguiendo los procedimientos para la síntesis de **Ejemplo 1 y 2**.

P1. Tiempo de retención = 0,991 min. (SFC Método: (R,R)Whelk-O1 4,6×100 mm 3,5 µm).

10 LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,84 min. MS (ESI) m/z 594,1[M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 9,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,42 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,29–3,23 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,84–1,78 (m, 2H), 1,73 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

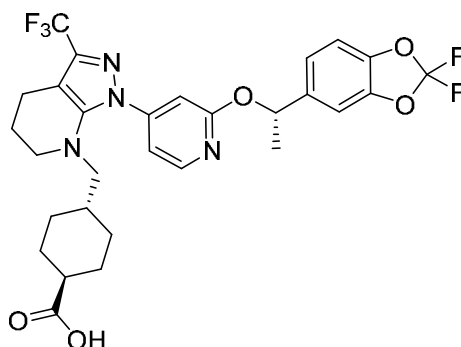
P2: Tiempo de retención = 1,556 min, (SFC Método: (R,R)Whelk-O1 4,6×100mm 3,5 µm).

15 LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,84 min, MS (ESI) m/z 594,1[M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 9,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,42 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,29–3,23 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,84–1,78 (m, 2H), 1,73 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

20 **Ejemplo 7**

Ácido 4-((1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



[0177] Ejemplo 7 se sintetizó siguiendo los procedimientos para la síntesis de **Ejemplo 1 y 2**.

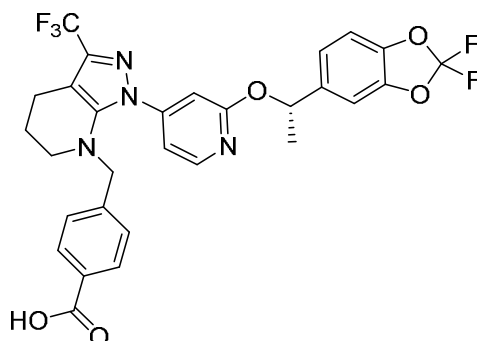
[0178] Condiciones Prep Quiral: Columna: AD-3 4,6×100mm, 3 µm. Tiempo de retención = 1,86 min.

5 LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,87 min. MS (ESI) m/z 609,3 [M+H]⁺.

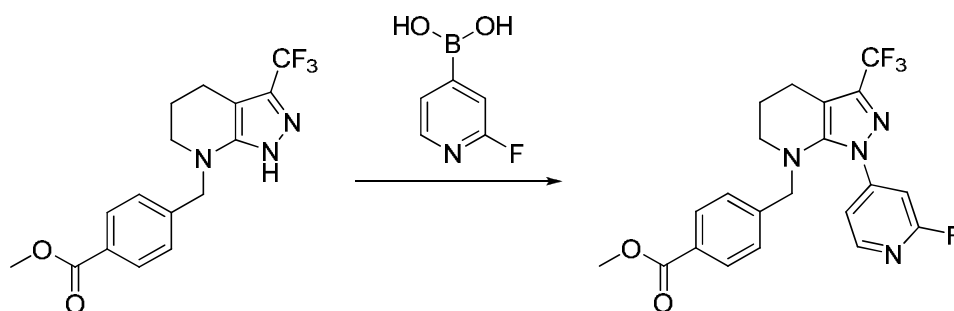
¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24–7,27 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,24 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,58–2,04 (m, 11H), 1,28–1,37 (m, 2H), 0,66–0,71 (m, 2H).

Ejemplo 8

10 **Ácido 4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]benzoico**



Paso 1. Síntesis de metil 4-((1-(2-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7(4H)-il)metil)benzoato



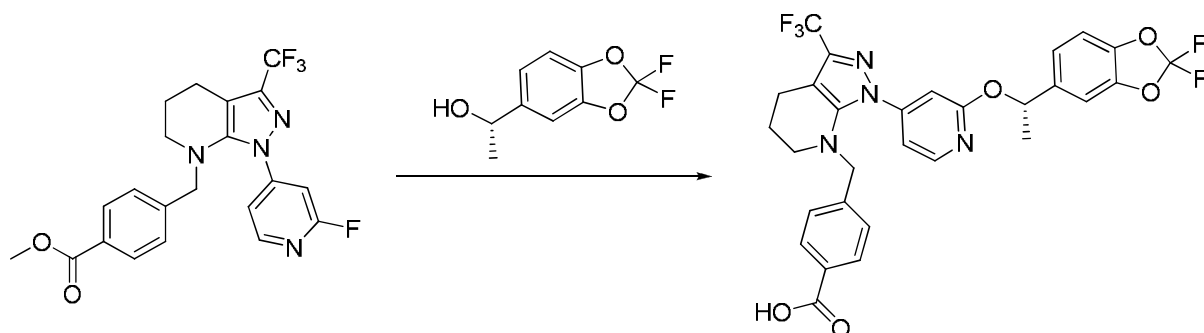
15

[0179] A una solución de metil 4-[[3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]benzoato (Intermediario **A-2**) (1,00 g, 2,95 mmol) en DCM (20 mL) se agregó ácido (2-

fluoro-4-piridil)borónico (831 mg, 5,89 mmol), cobre (II) acetato (268 mg, 1,47 mmol) y TEA (0,41 mL, 2,95 mmol). La solución se agitó a ta durante 3 días. La solución se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash eluída con 15% EA en PE para obtener el compuesto del título (100 mg, 8% rendimiento) como un sólido de color blanco.

5 LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,88 min. MS (ESI) m/z 435 [M+H]⁺.

Paso 2. Síntesis de ácido (S)-4-((1-(2-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7(4H)-il)metil)benzoico



[0180] A una solución de (1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**Intermediario C-1S**)

10 (67 mg, 0,331 mmol) en THF (2 mL) se agregó NaH (14 mg, 0,55 mmol) y la solución se agitó a ta durante 1h. Luego metil 4-[[1-(2-fluoro-4-piridil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]benzoato (producto del Paso 1) (120 mg, 0, 276 mmol) se agregó a la solución y se agitó a ta durante 12 h. Agua (20 mL) se agregó y se extrajo con EA (2 x 20 mL). Los orgánicos luego se separaron, se secaron (Na₂SO₄), y luego concentraron hasta secar. El producto

15 crudo luego se purificó mediante prep-TLC (EA/MeOH=15/1) para obtener el compuesto del título (21 mg, 12 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

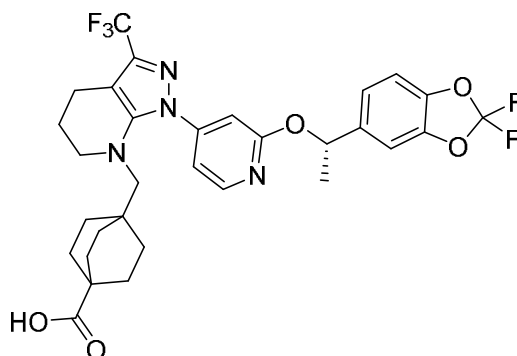
LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,95 min. MS (ESI) m/z 603,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,06–6,99 (m, 2H), 6,07 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,10–3,97 (m, 2H), 3,24–3,19 (m, 2H), 2,71–2,62 (m, 2H), 1,86–1,71 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

20

Ejemplo 9

Ácido 4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



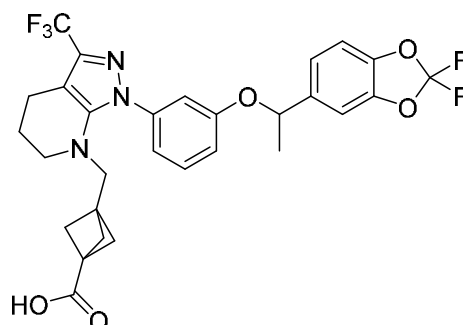
[0181] Ejemplo 9 se sintetizó usando el protocolo similar al **Ejemplo 8**

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,89 min. MS (ESI) m/z 635,3 $[M+H]^+$.

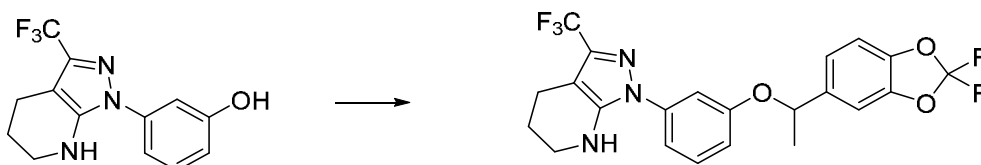
1H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4) δ 8,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11–7,16 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,24 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,30–3,33 (m 2H), 2,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,56 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 1,82–1,85 (m, 2H), 1,61–1,65 (m, 9H), 1,22–1,26 (m, 6H).

Ejemplo 10

Ácido 3-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



Paso 1. Síntesis de 1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridina

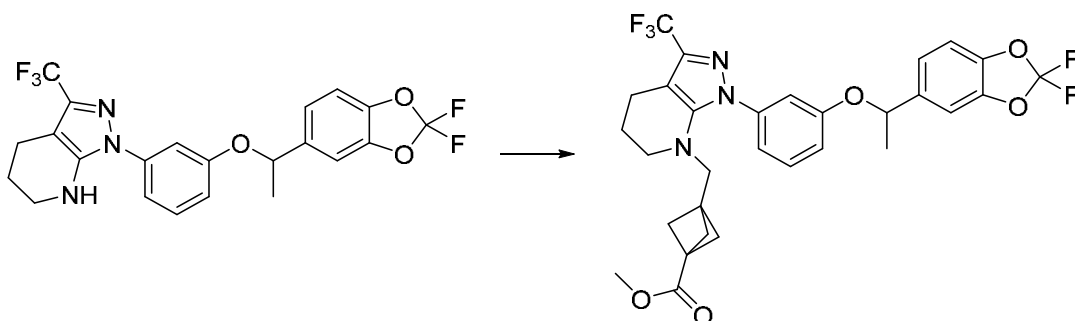


[0182] A una solución de 3-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridina-1-il]fenol (Intermediario **B-1**) (300 mg, 1,06 mmol), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (Intermediario **C-1**) (321 mg, 1,59 mmol) y trifenilfosfina (556 mg, 2,12 mmol) en THF (5 mL) se agregó diisopropil azodicarboxilato (0,41 mL, 2,12 mmol) a 0 °C bajo Ar. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Luego agua (30 mL) se agregó. La solución se extrajo con EA (2 x 30 mL), lavó con salmuera (30 mL), secó sobre Na_2SO_4 , y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-flash (A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) B: ACN) para proporcionar el compuesto

del título (330 mg, 65% rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,39 min. MS (ESI) m/z 468,0 $[M+H]^+$.

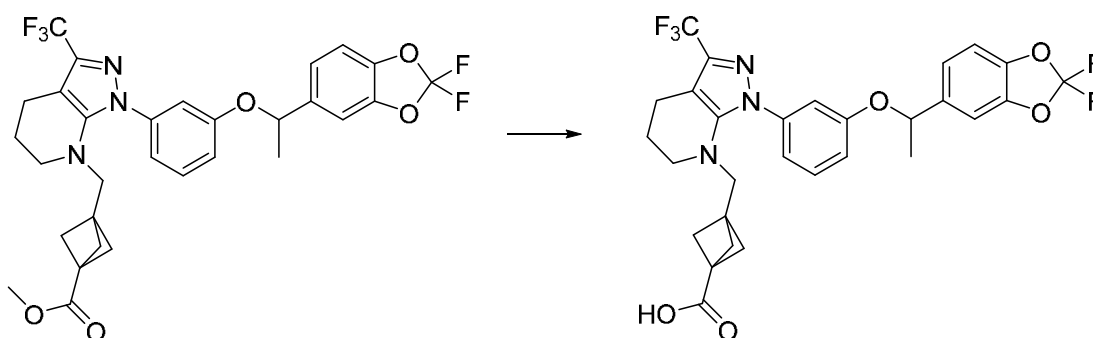
Paso 2. Síntesis de metil 3-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



[0183] A una solución de metil 3-[[1-(3-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (110 mg, 0,261 mmol) y metil 3-(bromometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (158 mg, 0,720 mmol) en THF (10 mL) se agregó ter-butoxido de potasio (1,8 mL, 1,80 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 2 h. Luego agua (30 mL) se agregó. La solución se extrajo con EA (2 x 30 mL), lavó con salmuera (30 mL), secó sobre Na_2SO_4 , y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Combi-flash (A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); B: ACN) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 36% rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,54 min. MS (ESI) m/z 606,0 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de ácido 3-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



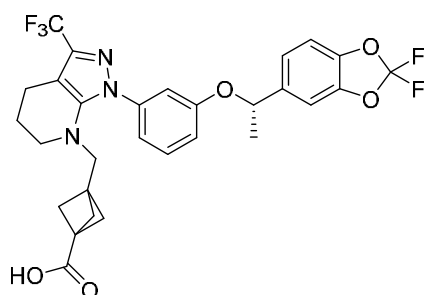
[0184] A una solución de metil 3-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (11 mg, 0,0186 mmol) en metanol (1 mL), THF (1 mL) y agua (0,5 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (2,3 mg, 0,0559 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta

durante 4 h. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Prep-HPLC (A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); B: ACN) para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, 52% rendimiento) como un sólido de color blanco.

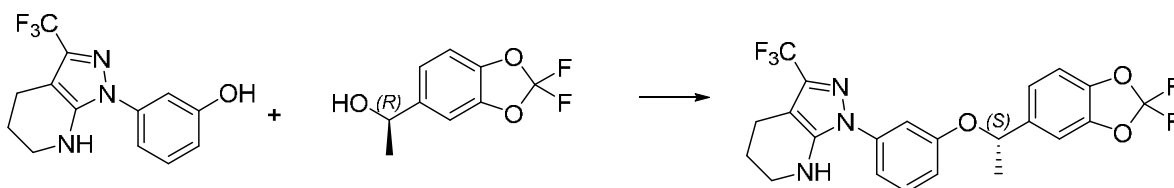
LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,87 min. MS (ESI) m/z 592,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 11

Ácido 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



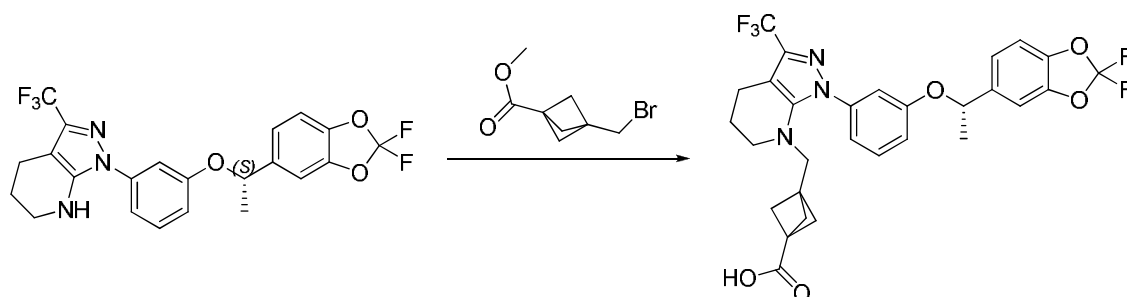
Paso 1. Síntesis de 1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridina



[0185] A una solución de 3-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridina-1-il]fenol (Intermediario **B-1**) (100 mg, 0,353 mmol), (1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (Intermediario **C-1R**) (86 mg, 0,424 mmol) y trifenilfosfina (139 mg, 0,530 mmol) en THF (5 mL), se agregó diisopropil azodicarboxilato (0,10 mL, 0,530 mmol) a 0 °C bajo N_2 . La reacción se agitó a ta durante 4h. Luego agua (20 mL) se agregó. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se combinaron y lavaron con salmuera (20 mL), secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE : EA = 2:1) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 61% rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,94 min. MS (ESI) m/z 468,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2. Síntesis de ácido 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-il]metil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



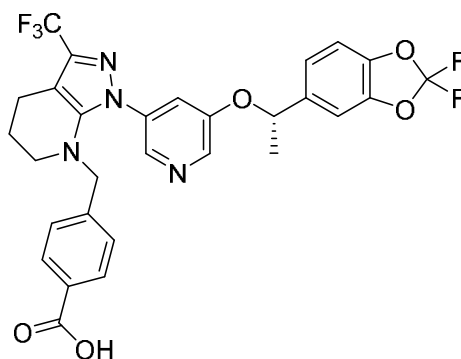
[0186] A una solución de 1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxy]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridina (100 mg, 0,214 mmol) y metil 3-(bromometil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (52 mg, 0,235 mmol) en THF (2 mL) se agregó potasio ter-butóxido (0,53 mL, 0,535 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 14 h. Luego agua (20 mL) se agregó y se extrajo con EA (3 x 20 mL). La solución EA se lavó con salmuera (20 mL), secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃); B: ACN) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 24% rendimiento) como un sólido de color blanco.

10 LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,865 min. MS (ESI) m/z 591,8 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ: 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 – 6,90 (m, 5H), 5,50 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 3,23–3,15 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 13,9, 6,6 Hz, 4H), 1,88–1,74 (m, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,62 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 12

15 Ácido (S)-4-((1-(5-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etoxy)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il)metil)benzoico



[0187] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que Ejemplo 11.

[0188] Método Quiral: Nombre de Columna: (R, R)WHELK-O1 4,6 × 100 mm 3,5 μm Solvente: MeOH[0,2%NH₃(7M en MeOH)]; Tiempo de retención = 2,963 min; ee = 100%.

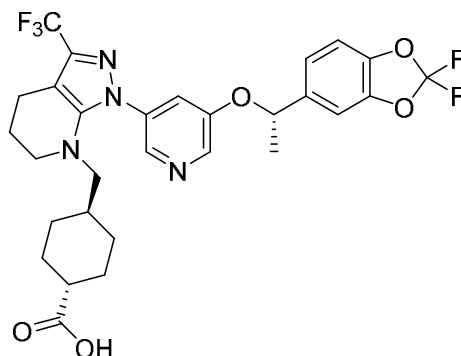
LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 1,86 min. MS (ESI) m/z 603,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ: 8,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13–7,08 (m, 4H), 5,43 (dd, J = 12,4 Hz, 6 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 23,2 Hz, 7,6 Hz,

2H), 3,18 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J =$ Hz, 2H), 1,72–1,68 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 13

Ácido *trans*-4-[[1-[5-[(1*S*)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-7-il]metil]ciclohexanocarboxílico



5

[0189] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplo 11**.

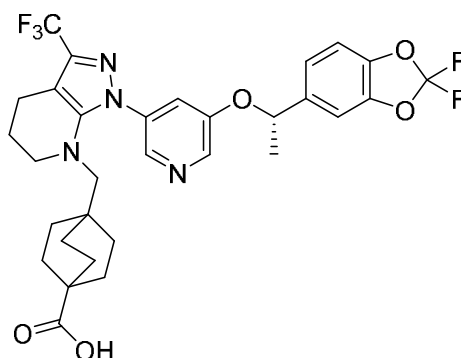
[0190] Método Quiral: Nombre de Columna: AS-3 4,6×100 mm 3 μ m. Solvente: MeOH [0,2%NH₃(7M en MeOH)]; Tiempo de retención = 1,467 min; ee = 100%.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,67 min. MS (ESI) m/z 608,8 [M+H]⁺.

10 ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-*d*₄) δ : 8,32 (dd, $J = 6,8$ Hz, 4,4 Hz, 2H), 7,58–7,67 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29–7,27 (m, 1H), 7,22–7,20 (m, 1H), 5,62 (dd, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,19–3,17 (m, 2H), 2,63 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,93–1,79 (m, 5H), 1,67 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,49–1,46 (m, 2H), 1,33–1,24 (m, 3H), 0,41–0,38 (m, 2H).

Ejemplo 14

15 Ácido (S)-4-((1-(5-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-7-il)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



[0191] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplo 11**.

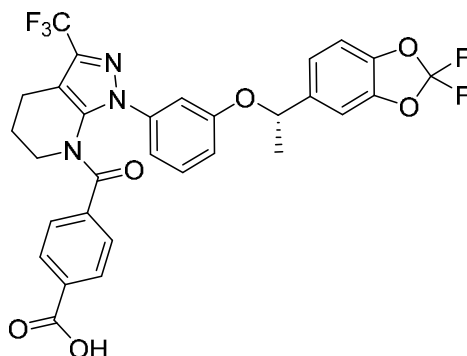
LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,83 min. MS (ESI) m/z 635,2 [M+H]⁺.

20 ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-*d*₄) δ : 8,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,31–7,28 (m, 1H), 7,22–7,20 (m, 1H), 5,62 (dd, $J = 12,8$ Hz, 6,4 Hz, 4H), 3,20–3,17 (m, 2H), 2,62 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,32 (dd, $J = 28,4$ Hz, 13,6 Hz, 2H), 1,82–1,80

(m, 2H), 1,67 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 6H), 1,00–0,96 (m, 6H).

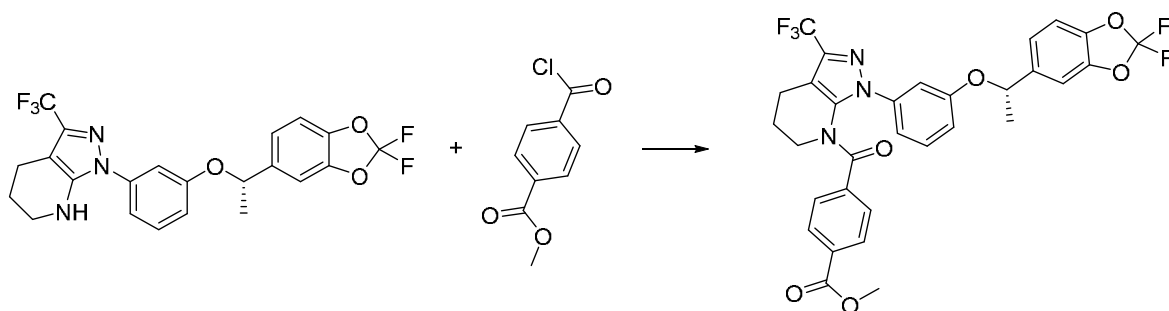
Ejemplo 15

Ácido (S)-4-(1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil)benzoico



5

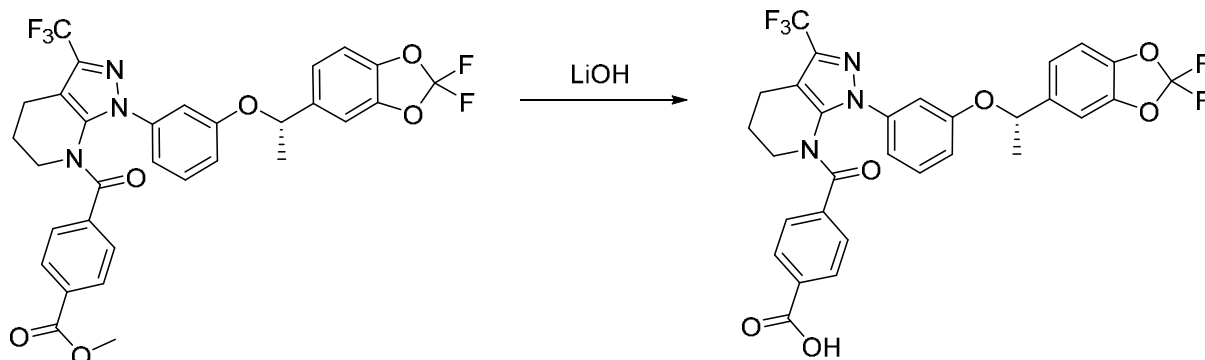
Paso 1. Síntesis de metil (S)-4-(1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil)benzoato



[0192] A una solución de (S)-1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (producto de Paso 1, **Ejemplo 11**) (250 mg, 0,40 mmol) en piridina (2 mL) se agregó metil 4-(clorocarbonil)benzoato (118 mg, 0,60 mmol) y DMAP (49 mg, 0,40 mmol). La solución se agitó a 100 °C durante 48 h. Luego agua (20 mL) se agregó y se extrajo con EA (2 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y secó sobre Na₂SO₄. Los orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (PE: EA = 2:1) para brindar el compuesto del título (50 mg, 15% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 2,37 min. MS (ESI) m/z 630,1 [M+H]⁺.

Paso 2. Síntesis de ácido (S)-4-(1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil)benzoico



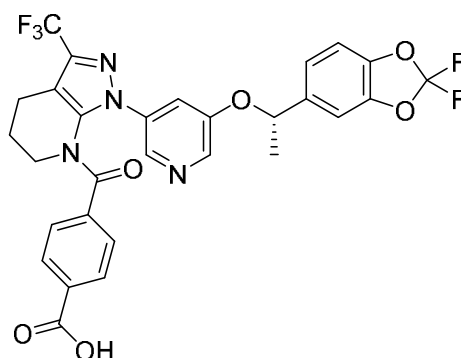
[0193] A una solución de metil (S)-4-(1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil)benzoato (50 mg, 0,08 mmol) en MeOH (2 mL), THF (2 mL) y H₂O (1 mL) se agregó LiOH·H₂O (6 mg, 0,16 mmol). La solución se agitó a ta durante 1 h. Luego la solución se desactivó con HCl 1N acuoso para ajustar el pH a 3 y se extrajo con EA (3 x 30 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, secó sobre Na₂SO₄, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para el compuesto del título (18,5 mg, 39% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,62 min. MS (ESI) m/z 615,7 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, T60) δ: 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35–7,27 (m, 4H), 7,20–7,13 (m, 2H), 6,84–6,82 (m, 3H), 5,44 (dd, J = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 3,91 (br, 2H), 2,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,95–1,93 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 16

Ácido (S)-4-(1-(5-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil)benzoico



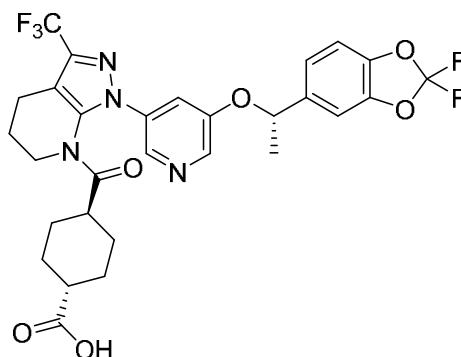
[0194] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplo 15**.

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,60 min. MS (ESI) m/z 617,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, T60) δ: 8,23–8,19 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44–7,32 (m, 5H), 7,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 12,4 Hz, 6,4 Hz, 1H), 4,00–3,89 (m, 2H), 2,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,96 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 17

Ácido *trans*-4-[1-[5-[(1*S*)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-7-carbonil]ciclohexanocarboxílico

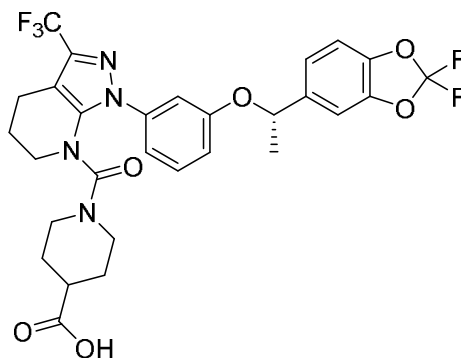


[0195] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplo 15**.

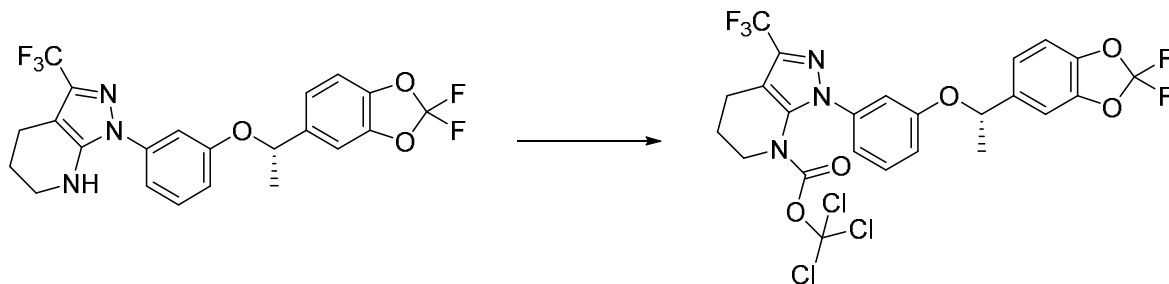
- 5 LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,60 min. MS (ESI) m/z 623,2 $[M+H]^+$.
 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,30 (dd, J = 13,6 Hz, 10,8 Hz, 2H), 7,52–7,50 (m, 2H), 7,40–7,32 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 12,4 Hz, 6,0 Hz, 1H), 3,96 (br, 2H), 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,54 (br, 1H), 2,10–2,05 (m, 1H), 1,94–1,83 (m, 4H), 1,63–1,13 (m, 7H), 1,15–1,09 (m, 2H).

Ejemplo 18

- 10 Ácido (S)-1-(1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-7-carbonil)piperidina-4-carboxílico



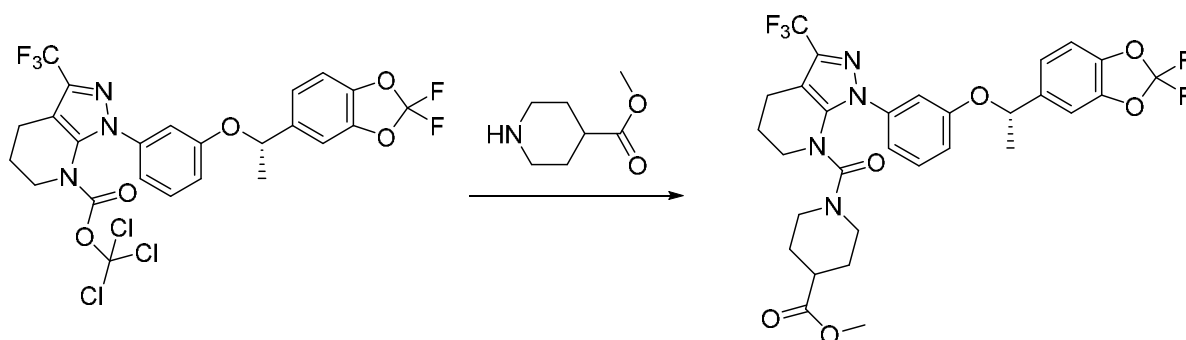
Paso 1. Síntesis de triclorometil (S)-1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-7-carboxilato



[0196] A una solución de (S)-1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (producto de Paso 1, **Ejemplo 11**)

(100 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (5 mL) se agregó trifosgeno (424 mg, 1,07 mmol) y TEA (108 mg, 1,07 mmol). La solución se agitó a ta durante 18 h. Luego la solución se concentró al vacío para brindar triclorometil (S)-1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carboxilato crudo como un aceite de color amarillo.

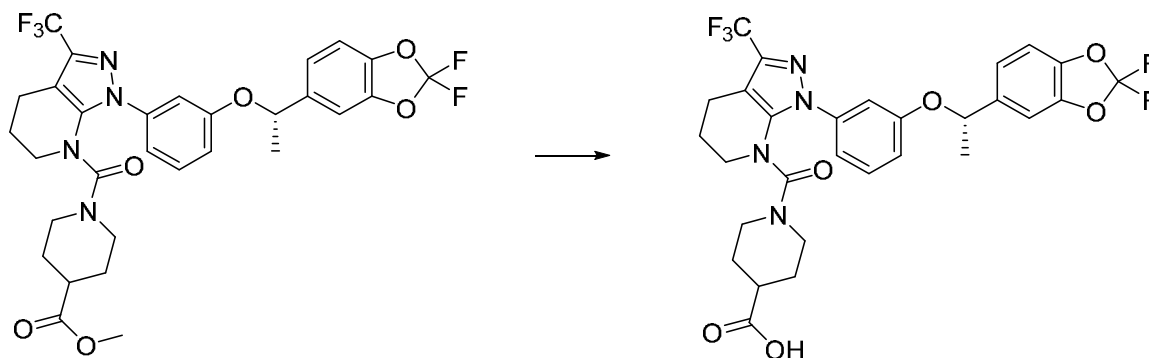
Paso 2. Síntesis de metil (S)-1-(1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil)piperidina-4-carboxilato



[0197] A una solución detriclorometil (S)-1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carboxilato (crudo obtenido en el Paso 1) en DCM (5 mL) se agregó metil piperidina-4-carboxilato (153 mg, 1,07 mmol) y TEA (108 mg, 1,07 mmol). La solución se agitó a ta durante 1h. Agua (20 mL) se agregó luego, y la mezcla se extrajo con EA (2 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y secó sobre Na₂SO₄. Los orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (PE : EA = 1:1) para brindar el compuesto del título (70 mg, 52% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,30 min. MS (ESI) m/z 637,2 [M+H]⁺.

Paso 3. Síntesis de ácido (S)-1-(1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil)piperidina-4-carboxílico



[0198] A una solución de metil (S)-1-(1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-7-carbonil)piperidina-4-carboxilato

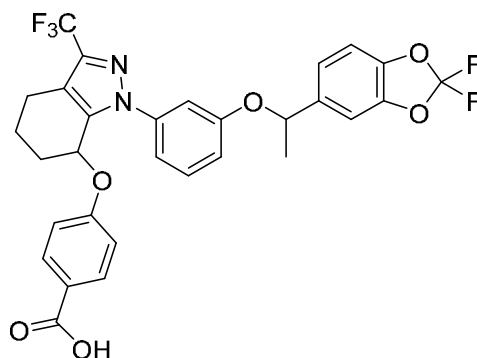
(70 mg, 0,11 mmol) en MeOH (2 mL), THF (2 mL) y H₂O (1 mL) se agregó LiOH·H₂O (9 mg, 0,22 mmol). La solución se agitó a ta durante 1h. Luego la solución se desactivó con HCl 1N acuoso para ajustar el pH a 3 y se extrajo con EA (3 x 30 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y secó sobre Na₂SO₄. Los orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante prep-
 5 HPLC para brindar el compuesto del título (33,4 mg, 49 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,72 min. MS (ESI) m/z 623,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ: 7,31–7,27 (m, 2H), 7,23–7,21 (m, 1H), 7,15–7,13 (m, 1H), 7,04–6,98 (m, 2H), 6,91–6,88 (m, 1H), 5,49 (dd, *J* = 12,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 3,80 (br, 2H), 3,61 (br, 2H),
 10 2,89 (br, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,45–2,39 (m, 1H), 1,87–1,76 (m, 4H), 1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (br, 2H).

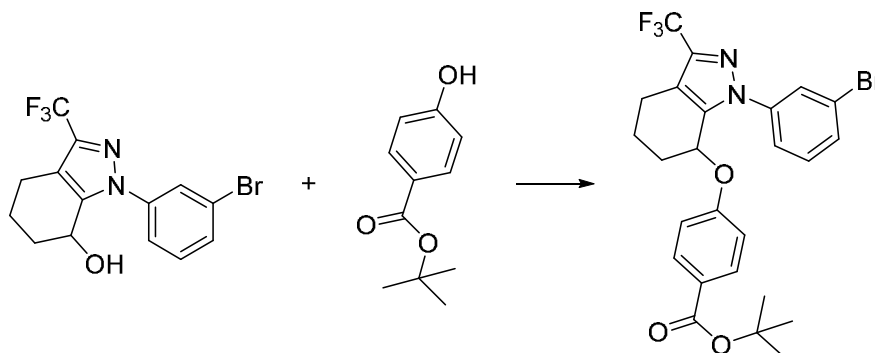
Ejemplo 19

Ácido 4-((1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



15

Paso 1. Síntesis de *ter*-butil 4-((1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato

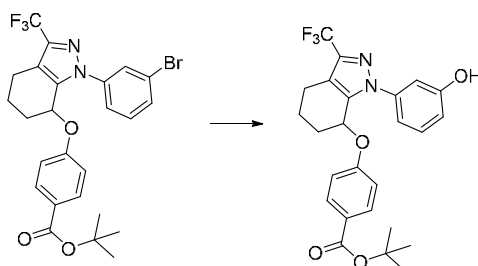


[0199] A una solución de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol
 20 (Intermediario **D-2b**) (720 mg, 1,99 mmol), *ter*-butil 4-hidroxibenzoato (581 mg, 2,99 mmol) y trifenilfosfina (1046 mg, 3,99 mmol) en THF (20 mL) se agregó DIAD (0,78 mL, 3,99 mmol) por goteo a 0 °C. La solución luego se agitó a ta durante la noche. La solución se vertió dentro de agua

(50 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Los orgánicos se lavaron con 30 mL de salmuera. Los orgánicos se combinaron y secaron (Na_2SO_4) antes de concentrar hasta secar. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 10% etil acetato en isohexano para obtener el compuesto del título (490 mg, 46% rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,63 min. MS (ESI) m/z 559/561 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

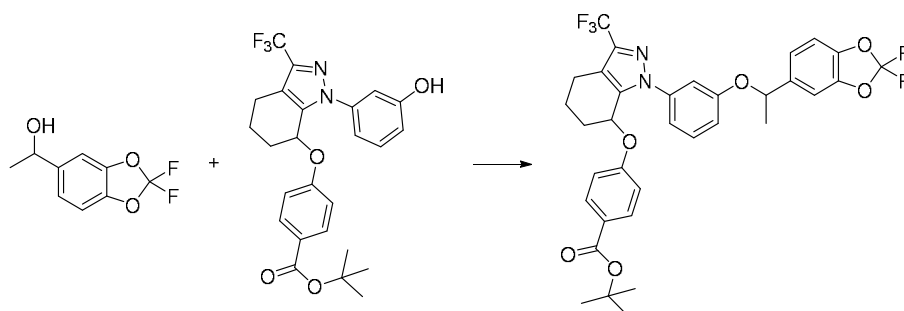
Paso 2. Síntesis de ter-butil 4-((1-(3-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato



[0200] A una solución de ter-butil 4-[[1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato (440 mg, 0,819 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 mL) y agua (1,5 mL) se agregaron KOH (92 mg, 1,64 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (75 mg, 0,0819 mmol), y 2-di-ter-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (35 mg, 0,0819 mmol). La solución se agitó a 100 °C bajo N_2 durante 1 h. La solución se vertió dentro de agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera (30 mL), secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash eluída con 10% etil acetato en isohexano para obtener el compuesto del título (270 mg, 69% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,06 min. MS (ESI) m/z 419,1 ($\text{M} - \text{ter-butil}$) $^+$.

Paso 3. Síntesis de ter-butil 4-((1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato



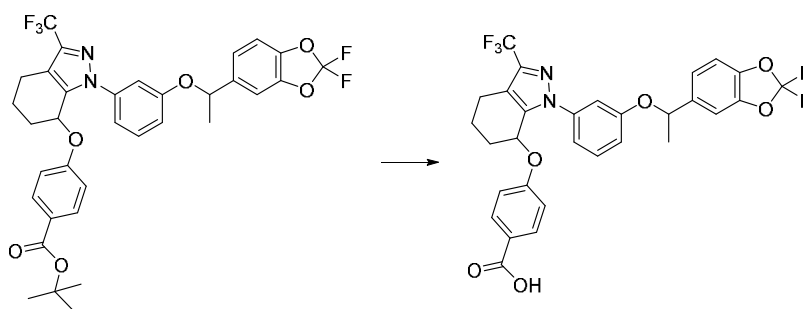
[0201] A una solución de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**Intermediario C-1**) (202 mg, 0,999 mmol), ter-butil 4-[[1-(3-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato (237 mg, 0,500 mmol) y trifenilfosfina (524 mg, 2,00 mmol) en THF (10 mL) se

agregó DIAD (0,39 mL, 2,00 mmol) por goteo a 0°C. La solución luego se agitó a ta durante la noche. La solución se vertió dentro de agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Los orgánicos se combinaron, lavaron con 30 mL de salmuera, secaron (Na₂SO₄), y concentraron hasta secar. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluída con 10% etil acetato en isohexano para obtener el compuesto del título (250 mg, 41% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,73 min. MS (ESI) m/z 681,2 (M+Na)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (dd, *J* = 13,8, 8,8 Hz, 2H), 7,33 – 7,19 (m, 3H), 7,15 – 7,02 (m, 3H), 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,83 (s, 0,5H), 5,65 (s, 0,5H), 5,40 – 5,30 (m, 1H), 2,79 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,96 – 1,77 (m, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 9H), 1,37 (dd, *J* = 11,9, 6,3 Hz, 3H). (mezcla de cuatro diastereómeros).

Paso 4. Síntesis de ácido 4-((1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



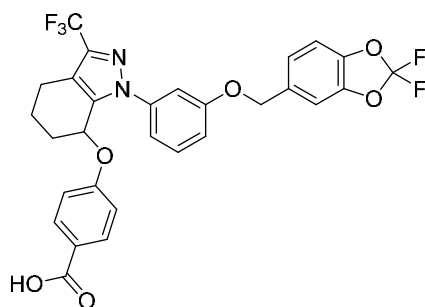
[0202] A una solución de ter-butil 4-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato (200 mg, 0,304 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (3 mL) se agregó KOH (256 mg, 4,56 mmol) y la solución se agitó a 100 °C durante 19 h. La solución se purificó mediante prep-HPLC para obtener el compuesto del título (60 mg, 33% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,66 min. MS (ESI) m/z 603,2 (M+H)⁺.

Δ 7,97–7,88 (m, 2H), 7,30–7,08 (m, 5H), 6,99–6,81 (m, 4H), 5,58 (s, 0,5H), 5,45 (s, 0,5H), 5,20–5,08 (m, 1H), 2,88–2,84 (m, 1H), 2,69–2,53 (m, 1H), 2,30–2,25 (m, 1H), 2,09–1,70 (m, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 1,5H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 1,5H) (mezcla de cuatro diastereómeros)

Ejemplo 20

Ácido 4-((1-(3-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



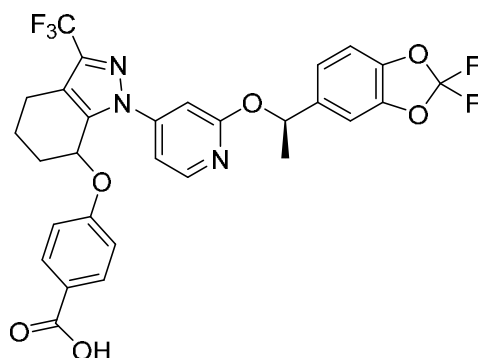
El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplo 19**

[0203] LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,61 min. MS (ESI) m/z 589,1 $[M+H]^+$.

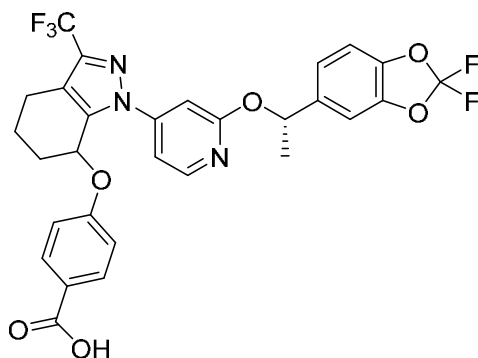
^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,23–7,07 (m, 4H), 7,03–6,90 (m, 4H), 5,65 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,90–2,86 (m, 1H), 2,67–2,59 (m, 1H), 2,31–2,26 (m, 1H), 2,12–1,96 (m, 1H), 1,89–1,84 (m, 2H).

Ejemplos 21 y 22

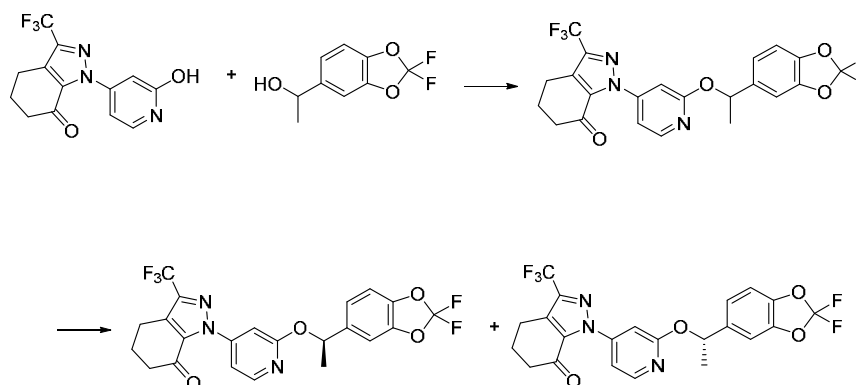
Ácido 4-[[[1-[2-[(1*R*)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



Ácido 4-[[[1-[2-[(1*S*)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



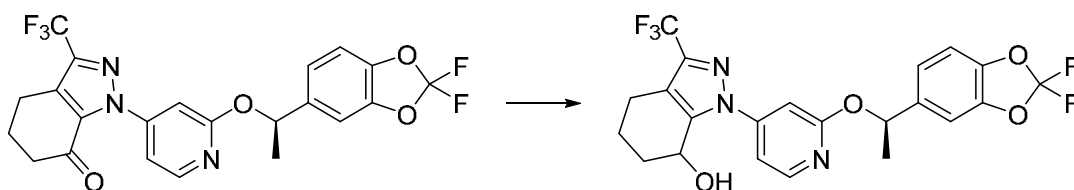
15 Paso 1. Síntesis de 1-(2-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



[0204] A una solución de 1-(2-hidroxi-4-piridil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (**Intermediario D-4**) (4000 mg, 13,5 mmol) en THF (50 mL) se agregaron 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**Intermediario C-1**) (3265 mg, 16,1 mmol), y trifenilfosfina (4236 mg, 16,1 mmol). Después la solución se enfrió a 0 °C, dietil azodicarboxilato (2,6 mL, 16,1 mmol) se agregó por goteo a 0 °C y luego se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución se concentró, y el producto crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluída con 10% etil acetato en isohexano para brindar el compuesto racémico (4500 mg, 69% rendimiento) que se purificó mediante SFC para obtener dos enantiómeros del compuesto del título con las fracciones primera designadas como **P1** (2100 mg, 47% rendimiento) y la segunda designada como **P2** (2000 mg, 44% rendimiento), respectivamente.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,36 min. MS (ESI) m/z 482,0 (M+H)⁺.

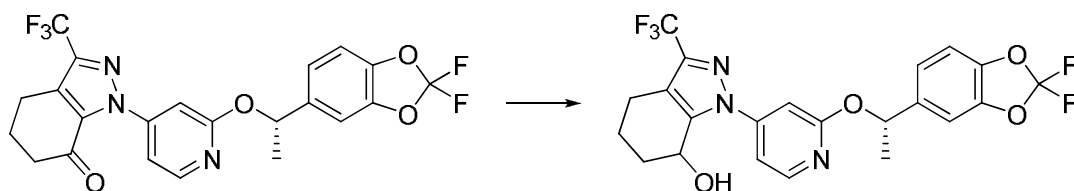
Paso 2a. Síntesis de 1-(2-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol



[0205] A una solución de 1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (el intermediario **P1** en el Paso 1) (400 mg, 0,831 mmol) en metanol (10 mL) se agregó borohidruro de sodio (126 mg, 3,32 mmol). La solución luego se agitó a ta durante 2 h bajo Ar. La reacción se desactivó con agua. La mezcla luego se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (Biotage, 40 g columna de gel de sílice @ 60 mL/min, eluída con 0-30% etil acetato en éter de petróleo durante 20 min) para obtener el compuesto del título (360 mg, 83% rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,38 min. MS (ESI) m/z 484,3 (M+H)⁺.

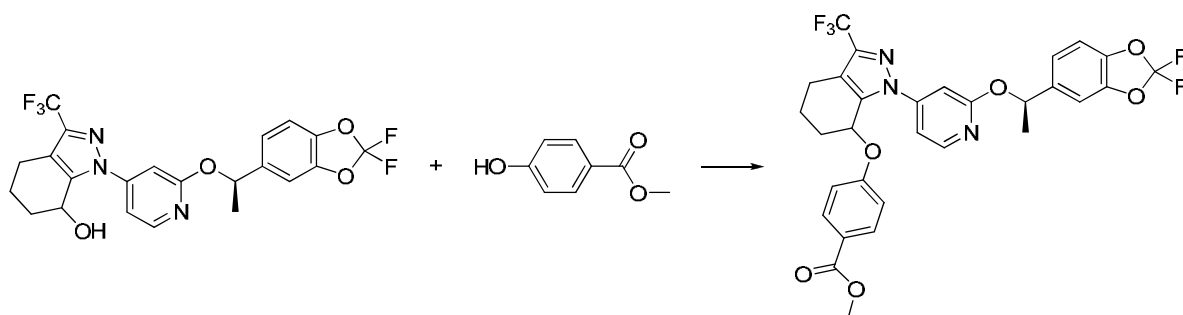
Paso 2b. Síntesis de 1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol



[0206] La mezcla de diastereómeros del título se obtuvieron (350 mg, 83% rendimiento) como un aceite de color amarillo claro mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 2a usando el material de partida de 1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (el intermediario **P2** en el Paso 1).

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,38 min. MS (ESI) m/z 484,3 (M+H)⁺.

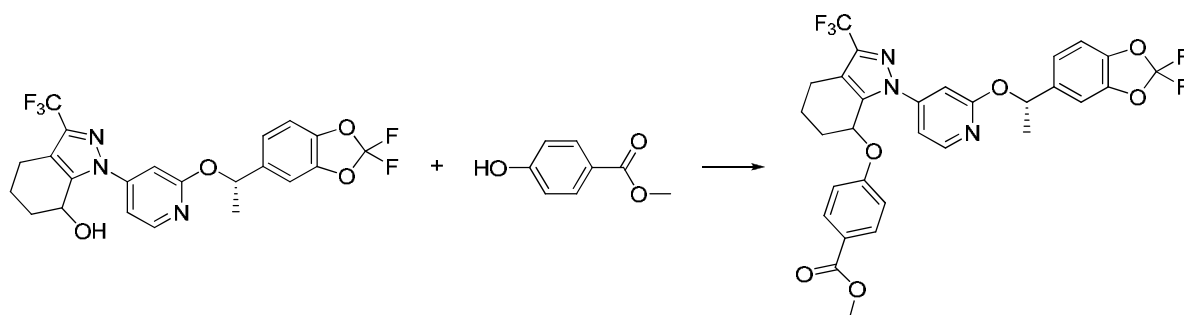
Paso 3a. Síntesis de metil 4-((1-(2-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato



[0207] A una solución de 1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (el intermediario del Paso 2a) (100 mg, 0,207 mmol) en THF (3 mL) se agregó metil 4-hidroxibenzoato (38 mg, 0,248 mmol) y trifetilfosfina (71 mg, 0,269 mmol). La solución luego se enfrió a 0 °C y DEAD (0,049 mL, 0,310 mmol) se agregó por goteo bajo N₂. La solución se agitó a 25 °C durante 1-2 h. La solución de reacción luego se diluyó con una solución de NH₄Cl acuoso. La solución se extrajo con EA (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre MgSO₄ y concentraron in vacuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EA : PE = 1: 8) para brindar la mezcla de diastereómeros del título (50 mg, 16% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,65 min. MS (ESI) m/z 618,2 (M+H)⁺.

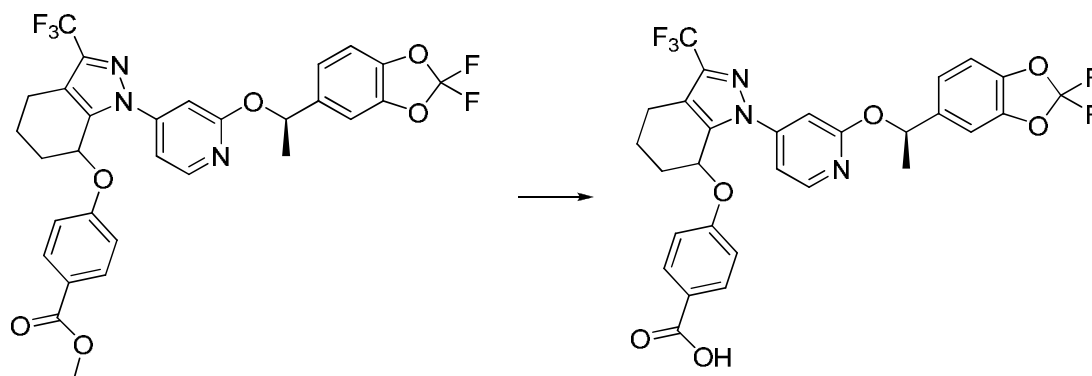
Paso 3b. Síntesis de metil 4-((1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato



[0208] La mezcla de diastereómeros del título se obtuvieron (60 mg, 23% rendimiento) como un sólido de color blanco mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 3a usando el material de partida de 1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (el intermediario del Paso 2b).

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,65 min. MS (ESI) m/z 618,2 ($M+H$)⁺.

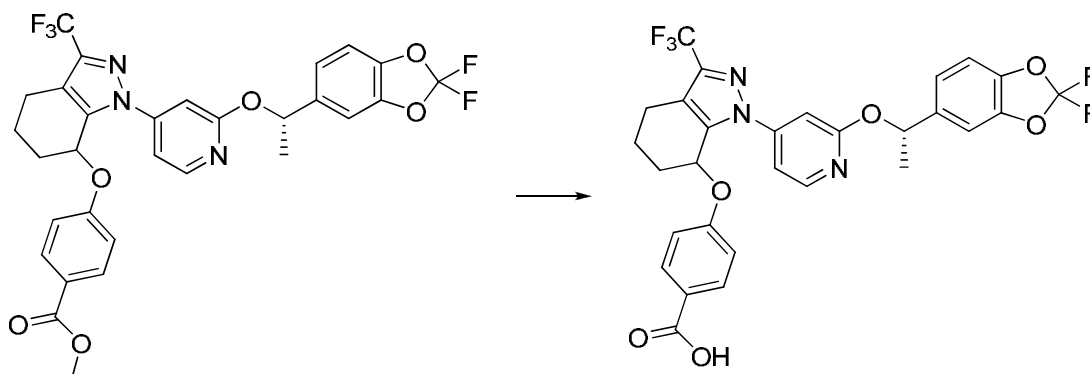
Paso 4a. Síntesis de 4-((1-(2-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico ácido



[0209] A una solución de metil 4-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato (el intermediario del Paso 3a) (50 mg, 0,0946 mmol) en metanol (2 mL), THF (2 mL) y agua (1 mL) se agregó LiOH (9,1 mg, 0,378 mmol). Después la solución se agitó a 25 °C durante 12 h, la solución se concentró al vacío y purificó mediante prep-HPLC para obtener el compuesto del título (28 mg, 48% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,38 min. MS (ESI) m/z 604,2 ($M+H$)⁺.

Paso 4b. Síntesis de ácido 4-((1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico

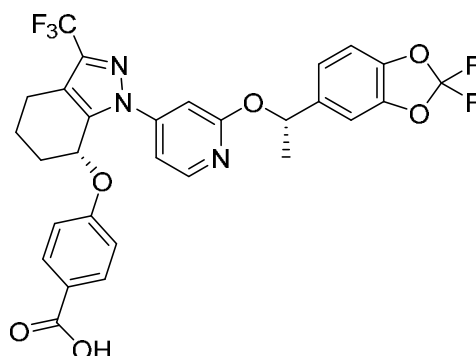


[0210] La mezcla de diastereómeros del título se obtuvieron (34 mg, 69 % rendimiento) como un sólido de color blanco mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 2a usando el material de partida de metil 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato (el intermediario del Paso 3b).

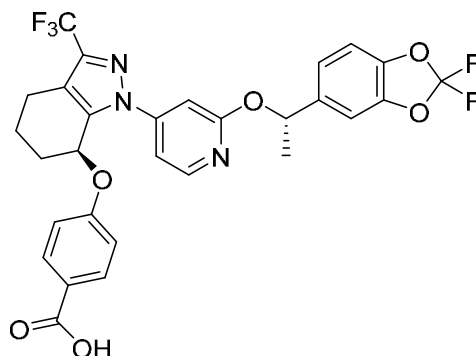
LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,62 min. MS (ESI) m/z 604,1 (M+H)⁺.

Ejemplos 23 y 24

Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



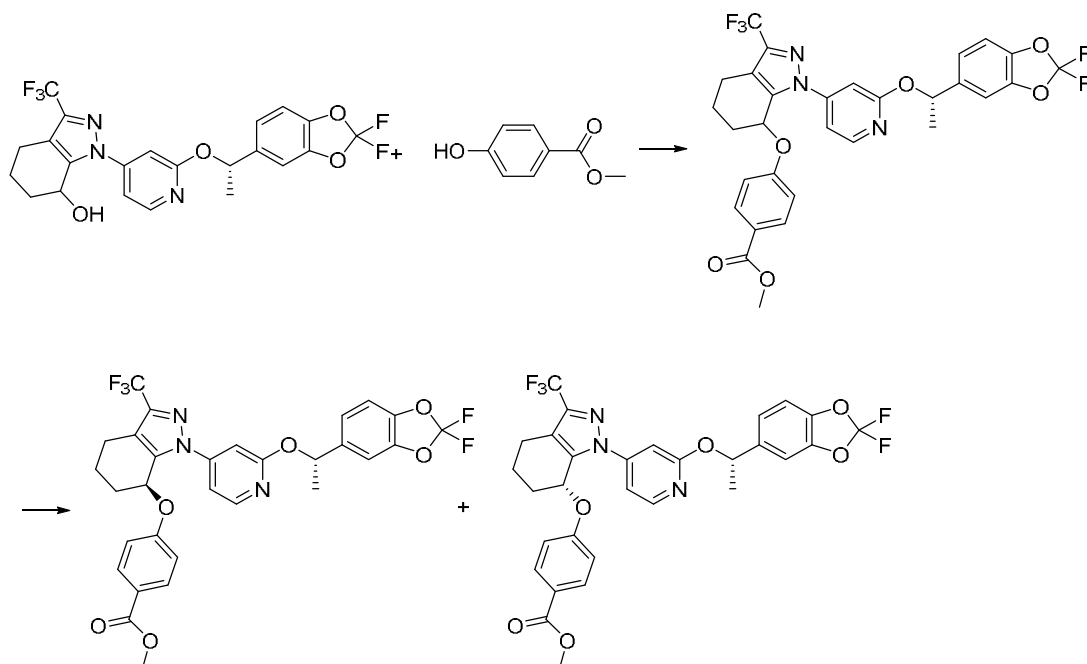
Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



Método sintético 1.

Paso 1. Síntesis de metil 4-((1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-

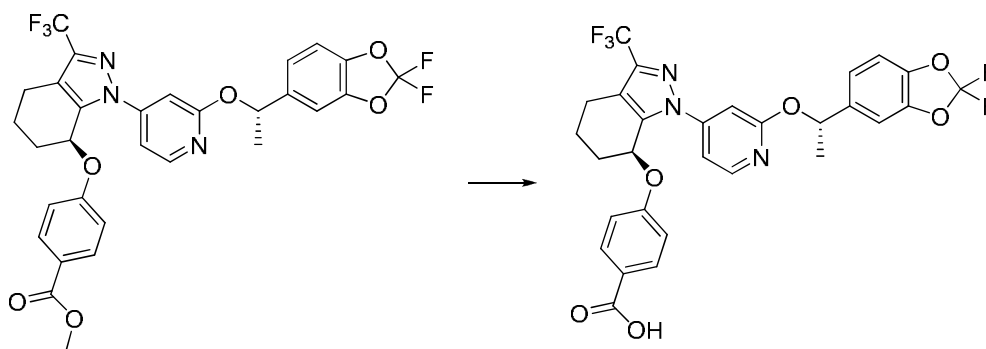
3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato



[0211] A una solución de 1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (Intermediario de los **Ejemplos 21 y 22**, Paso 2b) (800 mg, 1,65 mmol) en THF (10 mL) se agregaron metil 4-hidroxibenzoato (302 mg, 1,99 mmol) y PPh₃ (521 mg, 1,99 mmol). Después la solución se agitó a 0 °C durante 5 min, DEAD (0,31 mL, 1,99 mmol) se agregó por goteo a 0 °C. La solución luego se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución se concentró, y el producto crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluída con 10% etil acetato en isohexano para obtener la mezcla de diastereómeros (650 mg, 69% rendimiento) que se separó adicionalmente mediante SFC para obtener los compuestos del título

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,65 min. MS (ESI) m/z 618,2 [M+H]⁺.

Paso 2a. Síntesis de ácido 4-(((S)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico

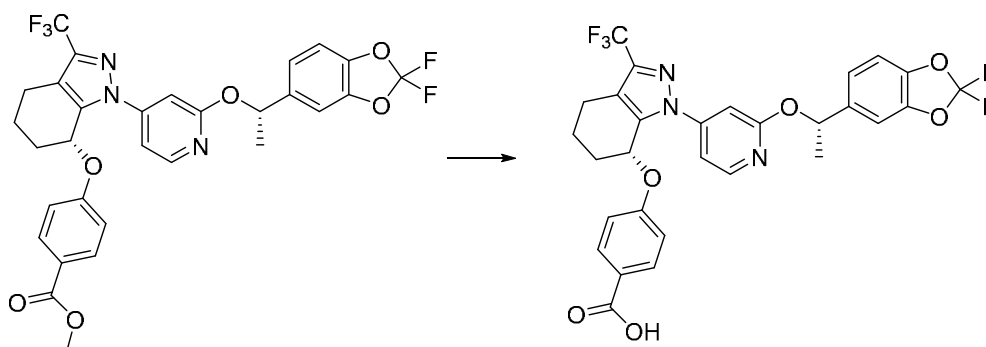


[0212] A una solución de metil 4-(((S)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato (**P1** del intermediario del Paso 1 anterior) (300 mg, 0,486 mmol) en metanol (10 mL), THF (10 mL) y agua (5 mL) se agregó hidróxido de litio (47 mg, 1,94 mmol). La solución luego se agitó a 25 °C durante la noche. La solución se concentró al vacío y purificó mediante prep-HPLC para obtener el compuesto del título (185 mg, 48 % rendimiento) como sólido de color blanco.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,86 min, MS (ESI) m/z 602,0 [M-H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 7,0, 2,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,0, 5,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,03 – 6,87 (m, 3H), 6,03 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 5,74 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 21 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J = 16,7, 11,0, 5,7 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 17 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 1,95–1,75 (m, 2H), 1,43 (d, J = 8,0 Hz, 3H).

Paso 2b. Síntesis de ácido 4-(((R)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



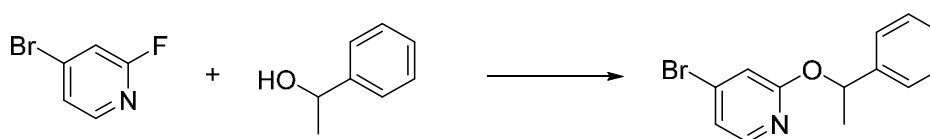
[0213] El compuesto del título se obtuvo (158 mg, 54% rendimiento) como un sólido de color blanco mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 2a usando el material de partida de metil 4-(((R)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato (**P2** del intermediario del Paso 1 anterior).

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,71 min. MS (ESI-) m/z 602 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (dd, J = 20,9, 8,8 Hz, 2H), 7,30–6,81 (m, 9H), 5,51 (m, 1H), 5,15 (ddd, J = 26,7, 12,5, 6,2 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,69 – 2,53 (m, 1H), 2,27 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,09 – 1,70 (m, 3H), 1,42 (dd, J = 21,4, 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 24, Método sintético 2.

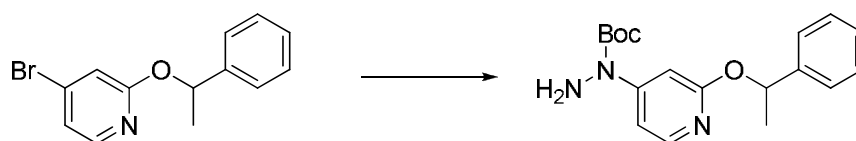
Paso 1. Síntesis de 4-bromo-2-(1-feniletoksi)piridina



A una solución de 4-bromo-2-fluoro-piridina (20,0 g, 114 mmol) y 1-feniletanol (13,9 g, 114 mmol) en DMF (200 mL) se agregó Cs_2CO_3 (111 g, 342 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se vertió dentro de agua (2 L) y se extrajo con EA (200 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. El crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 10% etil acetato in PE para obtener el compuesto del título (29,0 g, 91,8 %) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,45 min. MS (ESI) m/z 174,1, 176,1 $[\text{M}-103]^+$.

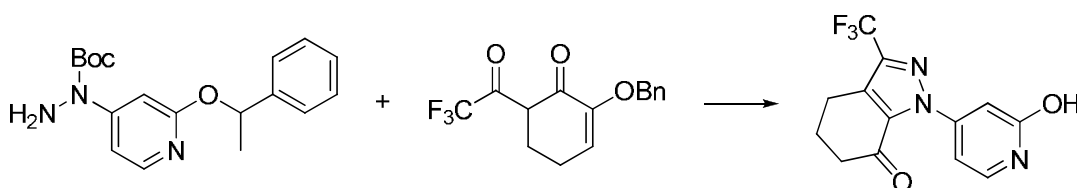
Paso 2. Síntesis de ter-butil 1-(2-(1-feniletoksi)piridina-4-il)hidrazinacarboxilato



A una solución de 4-bromo-2-(1-feniletoksi)piridina (15,0 g, 53,9 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) se agregaron ter-butil N-amino carbamato (8,6 g, 64,7 mmol), XantPhos (3,1 g, 5,39 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (4,9 g, 5,39 mmol), y Cs_2CO_3 (52,8 g, 162 mmol). Luego la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche bajo Ar. La mezcla se vertió dentro de agua (2 L) y se extrajo con EA (200 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. El crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 10% etil acetato en PE para obtener el compuesto del título (16,0 mg, 90,1 %) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,11 min. MS (ESI) m/z 226 $[\text{M}-103]^+$.

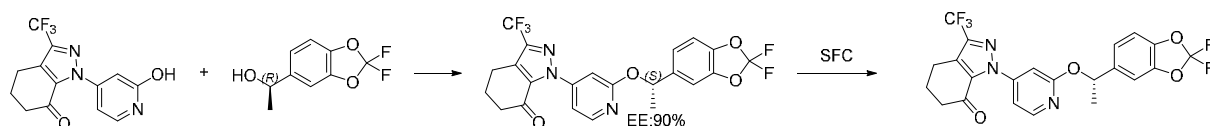
Paso 3. Síntesis de 1-(2-(2-hidroxipiridin-4-il)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-1H-indazol-7(4H)-ona



A una solución de ter-butil N-amino-N-[2-(1-feniletoksi)-4-piridil]carbamato (10,0 g, 30,4 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (100 mL) se agregó ácido sulfúrico (25 mL). Luego la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se vertió dentro de agua (500 mL) y se ajustó el pH a 8-9 con NaHCO_3 , luego se extrajo con EA (50 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. El crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 10% etil acetato en PE para obtener el compuesto del título (5,0 g, 55,4 %) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,72 min. MS (ESI) m/z 298,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

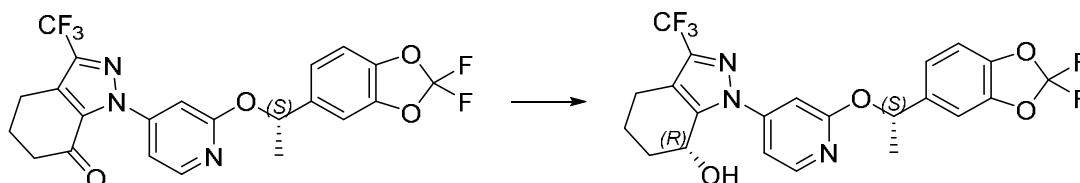
Paso 4. Síntesis de (S)-1-(2-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-

(trifluorometil)-5,6-dihidro-1H-indazol-7(4H)-ona

A una solución de 1-(2-hidroxi-4-piridil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (4000 mg, 13,5 mmol) en THF (50 mL) se agregaron R-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol (Intermediario C-1R) (3265 mg, 16,1 mmol), y PPh₃ (4236 mg, 16,1 mmol). Después de que la mezcla se enfrió a 0 °C, DEAD (2,6 mL, 16,1 mmol) se agregó por goteo a 0 °C y luego se agitó a ta durante 1 h bajo N₂. La mezcla se concentró, y el crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 10% etil acetato en PE para brindar el compuesto crudo (4,5 g, ee 90%). Este compuesto rudo se purificó adicionalmente mediante SFC para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 49%, ee >99%) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,36 min. MS (ESI) m/z 298,0 (M-183)⁺.

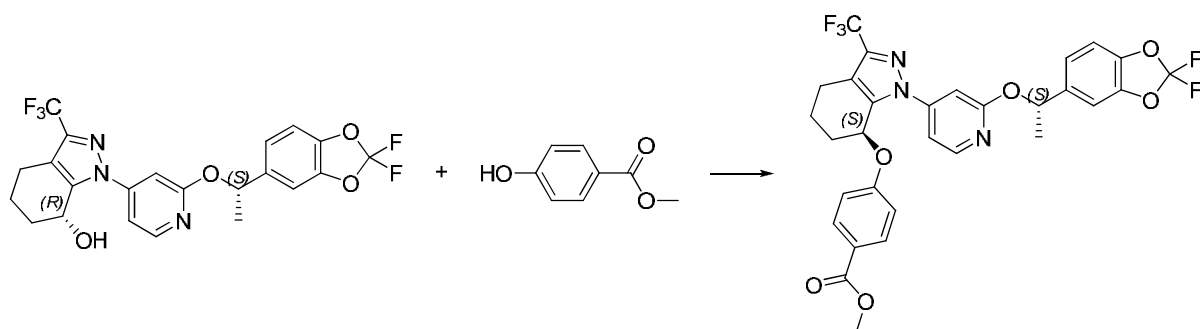
Paso 5. Síntesis de (7R)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol



En un reactor de 200 mL, el producto del Paso 4 (5,0 g, 10,4 mmol) se suspendió en IPA (suspensión de color amarillo) (10 vol) a temperatura ambiente. TEA (0,6 vol) y catalizador (R, R)-TsDPEN-RuCl (p-cimeno) (0,006 peso) se agregaron a la mezcla, y se aplicaron 3 ciclos de vacío/intercambio de nitrógeno. Ácido fórmico (0,4 vol) se agregó lentamente a la mezcla en 10 min. (reacción exotérmica de 20 a 25 °C). Temperatura se aumento a 45 °C y la solución se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Agua (10 vol) se agregó y ajustó pH a 7-8 con 5% NaHCO₃ solución acuosa, luego se extrajo con EA (2 vol × 3). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 20% etil acetato en isohexano para obtener el compuesto del título (3,0 g, 60%) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,73 min. MS (ESI) m/z 300 [M-183]⁺.

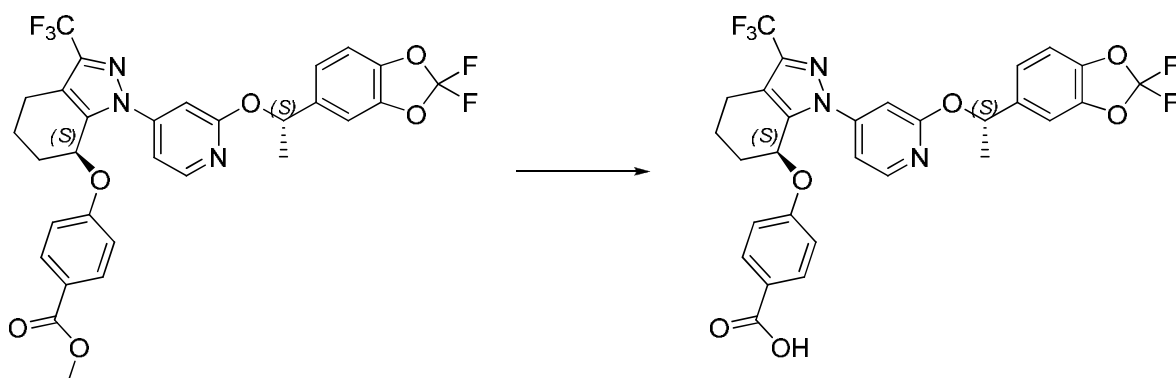
Paso 6. Síntesis de metil 4-(((S)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato



A una solución de R-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol (3000 mg, 6,2 mmol) en THF (10 mL) se agregaron metil 4-hidroxibenzoato (1,1 g, 7,4 mmol) y PPh₃ (2,4 g, 9,3 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y DEAD (1,6 g, 9,3 mmol) se agregó por goteo a 0 °C bajo N₂. Luego la mezcla se agitó a ta
 5 durante 1 h. La mezcla se concentró, y el crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 10% etil acetato en PE para obtener el compuesto del título (3,0 g, 79 %) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,65 min. MS (ESI) m/z 434,2 [M-183]⁺.

10 **Paso 7. Síntesis de ácido 4-(((S)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico**

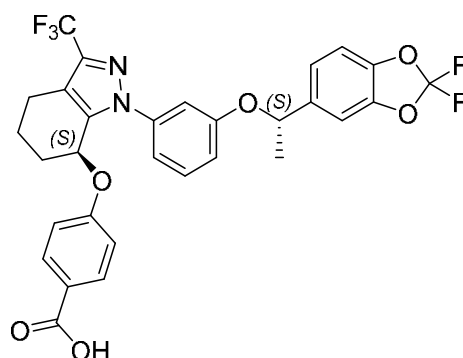


A una solución de metil 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato (3,0 g, 4,86 mmol) en metanol (20 mL), THF (20 mL) y agua (10 mL) se agregó hidróxido de litio (465 mg, 19,4 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante la noche. Luego la mezcla se concentró, y el crudo se purificó mediante pre-HPLC (NH₄HCO₃) para obtener el compuesto del título (2204 mg, 75,2 %) como un sólido de color blanco.

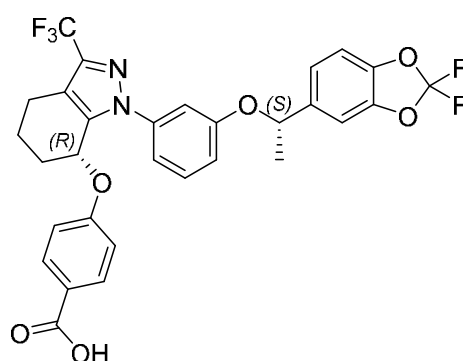
Los análisis (LCMS y ¹HNMR) son idénticos a la muestra obtenida a través del **Método 1** sintético.

20 Ejemplos 25 y 26

Ácido 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



Ácido 4-[[[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



5 **[0214]** El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 23 y 24**.

P1: 115,5 mg, 70 %, un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,63 min. MS (ESI) m/z 603,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22–7,18 (m, 1H), 7,12–6,90 (m, 7H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,17 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 2,89–2,83 (m, 1H), 2,65–2,58 (m, 10 1H), 2,27–2,22 (m, 1H), 2,01–1,89 (m, 3H), 1,41 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

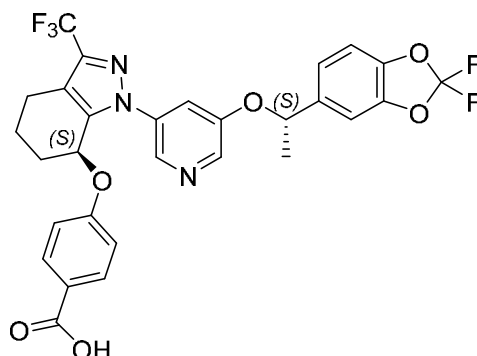
P2: 105 mg, 67 % rendimiento, un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,63 min, MS (ESI) m/z 603,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22–7,18 (m, 1H), 7,12–6,90 (m, 7H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,17 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 2,89–2,83 (m, 1H), 2,67–2,50 (m, 15 1H), 2,27–2,22 (m, 1H), 2,01–1,89 (m, 3H), 1,41 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 27

Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



[0215] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 23 y 24**.

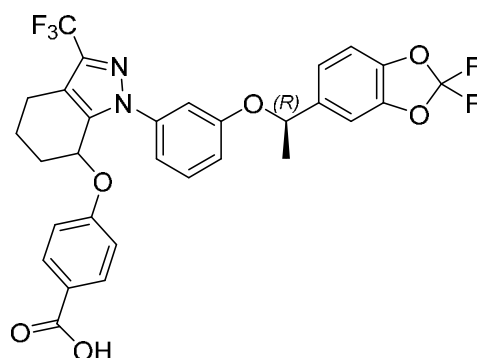
[0216] Método Quiral: Nombre de Columna: OX-H 4,6×100mm 5µm. Solvente: EtOH [0,2%NH₃ (7M en MeOH)]; Tiempo de retención = 2,39 min; ee = 100%.

5 LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,85 min, MS (ESI) m/z 604,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 14,0, 4,9 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 3H), 5,60 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 5,19 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 16,7, 10,9, 5,8 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,05–1,92 (m 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

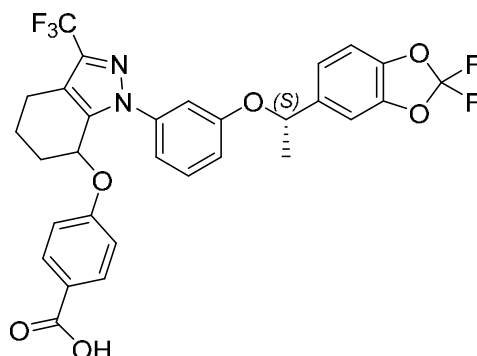
10 **Ejemplos 28 y 29**

Ácido 4-((1-(3-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



Ácido 4-((1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico

15



[0217] La mezcla de diastereómeros del título se sintetizaron esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 21 y 22**.

P1: LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,33 min, MS (ESI) m/z 603,3 $[M+H]^+$.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23–7,18 (m, 1H), 7,15–6,84 (m, 8H), 5,66 (s, 0,5H), 5,50 (d, J = 2,8 Hz, 0,5H), 5,22–5,17 (m, 1H), 2,89–2,84 (m, 1H), 2,63–2,62 (m, 1H), 2,26–2,22 (m, 1H), 2,04–1,77 (m, 3H), 1,44–1,39 (m, 3H) ppm.

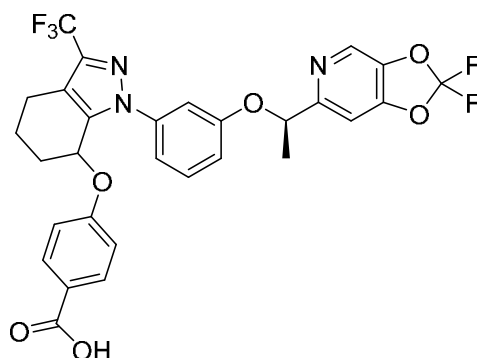
P2: LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,33 min, MS (ESI) m/z 603,3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$)

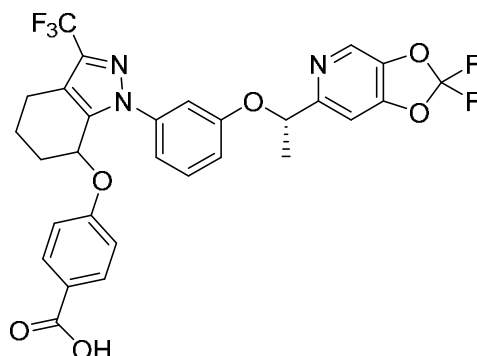
- 10 δ 8,09–7,87 (m, 2H), 7,23–7,18 (m, 1H), 7,14–6,84 (m, 8H), 5,66 (s, 0,5H), 5,51 (d, J = 2,8 Hz, 0,5H), 5,23–5,18 (m, 1H), 2,89–2,83 (m, 1H), 2,70–2,53 (m, 1H), 2,36–2,17 (m, 1H), 2,11–1,78 (m, 3H), 1,46–1,40 (m, 3H).

Ejemplos 30 y 31

Ácido 4-((1-(3-((*R*)-1-(2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piridina-6-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



Ácido 4-((1-(3-((*S*)-1-(2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piridina-6-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



[0218] La mezcla de diastereómeros del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que el **Ejemplos 21 y 22**.

P1: LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,53 min, MS (ESI) m/z 604,2 $[M+H]^+$.

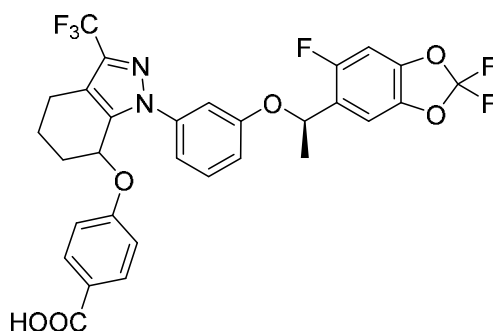
- 5 ^1H NMR (500 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8,36 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34–7,03 (m, 4H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93–6,81 (m, 2H), 5,67 (s, 0,5H), 5,54 (s, 0,5H), 5,26–5,20 (m, 1H), 2,90–2,80 (m, 1H), 2,69–2,57 (m, 1H), 2,26–2,20 (m, 1H), 2,08–1,82 (m, 3H), 1,50–1,45 (m, 3H) (mezcla de dos diastereómeros).

P2: LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,53 min, MS (ESI) m/z 604,2 $[M+H]^+$.

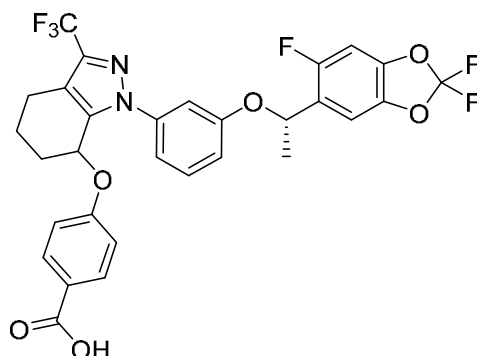
- 10 ^1H NMR (500 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31–7,02 (m, 4H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93–6,80 (m, 2H), 5,67 (s, 0,5H), 5,54 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 5,26–5,21 (m, 1H), 2,89–2,82 (m, 1H), 2,69–2,58 (m, 1H), 2,27–2,20 (m, 1H), 2,02–1,86 (m, 3H), 1,50–1,45 (m, 3H) ppm. (Mezcla de dos diastereómeros)

Ejemplos 32 y 33

- 15 **Ácido** 4-((1-(3-((*R*)-1-(2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



- Ácido** 4-((1-(3-((*S*)-1-(2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



[0219] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 21 y 22**.

P1: LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,38 min, MS (ESI) m/z 621,2 [M+H]⁺.

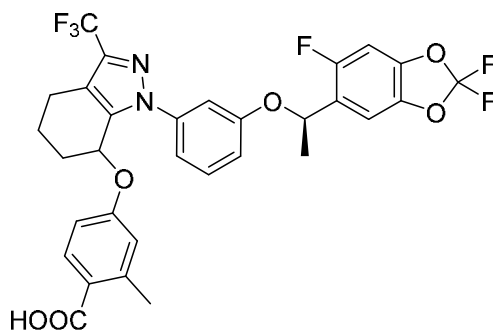
¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 7,92 (m, 8,7 Hz, 2H), 7,26–6,90 (m, 6H), 6,86 (dd, J = 11,8, 4,5 Hz, 2H), 5,71–5,24 (m, 2H), 2,87 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,25 (t, J = 13,9 Hz, 1H), 2,12–1,71 (m, 3H), 1,46 (dd, J = 23,2, 6,3 Hz, 3H).

P2: LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,38 min, MS (ESI) m/z 621,2[M+H]⁺.

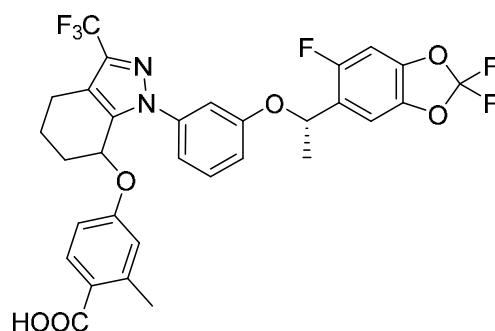
¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 7,91 (m, 2H), 7,31–6,98 (m, 5H), 6,98–6,75 (m, 3H), 5,50 (m, 2H), 2,86 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,61 (td, J = 10,9, 5,0 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,16–1,68 (m, 3H), 1,46 (dd, J = 27,5, 6,3 Hz, 3H).

Ejemplos 34 y 35

Ácido 2-Metil-4-[[[1-[3-[(1R)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



15 Ácido 2-metil-4-[[[1-[3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



[0220] La mezcla de diastereómeros del título se sintetizaron esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 21 y 22.**

P1: LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,99 min, MS (ESI) m/z 635,1 [M+H]⁺.

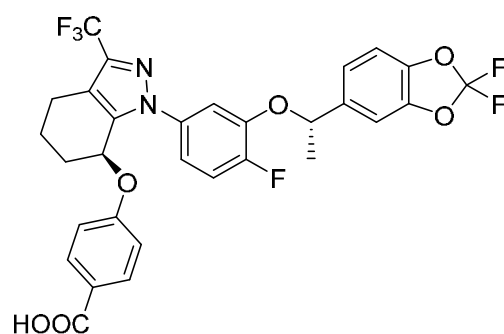
5 ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ: 7,61–7,45 (m, 1H), 7,30–7,04 (m, 5H), 6,92–6,83 (m, 1H), 6,73–6,57 (m, 2H), 5,56 (m, 1H), 5,51–5,35 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,34–2,17 (m, 1H), 2,10–1,66 (m, 3H), 1,51 (m, 3H).

P2: LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 2,02 min, MS (ESI) m/z 635,1 [M+H]⁺.

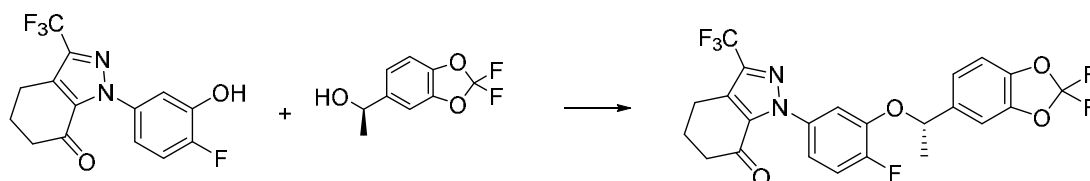
¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ: 7,60–7,46 (m, 1H), 7,28–7,06 (m, 5H), 6,90 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 5,63–5,52 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,45 (dm, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,84 (m, 3H), 1,51 (m, 3H).

Ejemplo 36

Ácido 4-(((S)-1-(3-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



15 OC(=O)c1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=

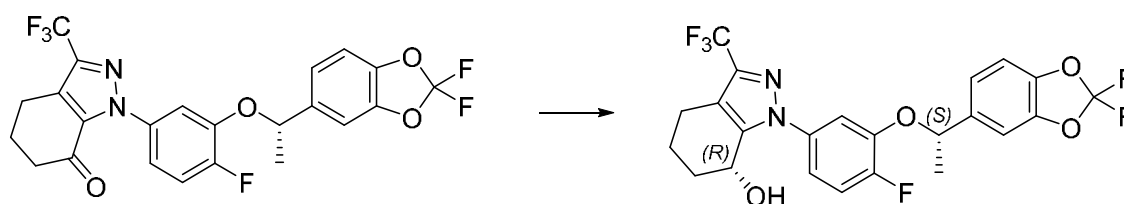


A una solución de 1-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona
20 (Intermediario **D-3**) (3000 mg, 9,55 mmol) y (1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol

(Intermediario C-1R) (2123 mg, 10,50 mmol) en THF (40 mL) se agregaron trifenilfosfina (7512 mg, 28,60 mmol) y dietil azodicarboxilato (2,3 mL, 14,30 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 15%) para proporcionar el compuesto del título (4500 mg, 92,7 % rendimiento) como un aceite de color marrón.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,43 min. MS (ESI) m/z 499,0 [M+H]⁺.

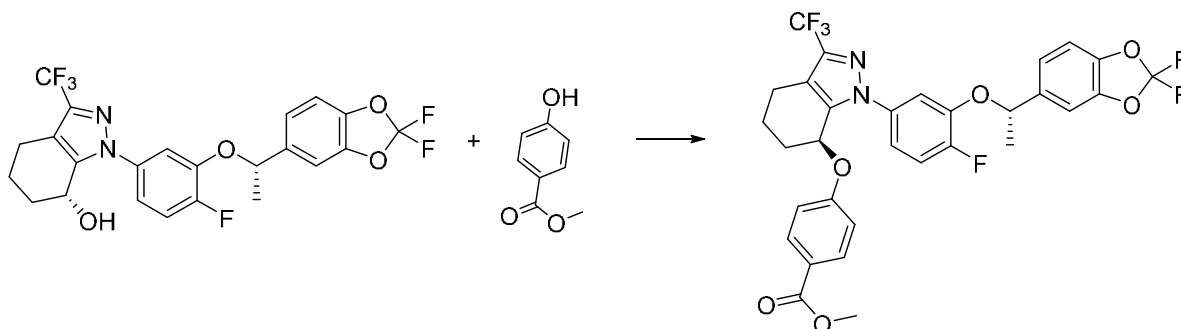
Paso 2. Síntesis de (R)-1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol



A una solución de 1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (4000 mg, 8,03 mmol) y ((R,R)-2-amino-1,2-difeniletil)[(4-tolil)sulfonil]amido](p-cimeno)rutenio(II)cloruro (153 mg, 0,24 mmol) en IPA (50 mL) se agregó trietilamina (3,0 mL, 21,50 mmol) y ácido fórmico (2,0 mL, 52,10 mmol) y agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 10%) para proporcionar el compuesto del título (4000 mg, 97,6 % rendimiento) como un aceite de color amarillo.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,37 min. MS (ESI) m/z 501,0 [M+H]⁺.

Paso 3. Síntesis de metil 4-(((S)-1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato

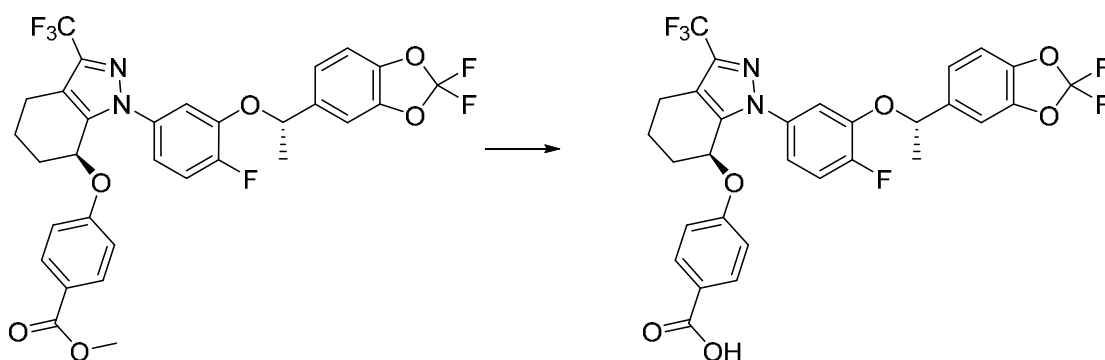


A una solución de (7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (3000 mg, 6,00 mmol) y metil 4-hidroxibenzoato (1003 mg, 6,59 mmol) en THF (35 mL) se agregó trifenilfosfina (4718 mg, 18,00 mmol) y dietil azodicarboxilato (1,4 mL, 8,99 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante

2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 8%) para proporcionar el compuesto del título (3000 mg, 77,3 % rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.

5 LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,69 min. MS (ESI) m/z 635,0 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis ácido 4-(((S)-1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



A una solución de metil 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-
10 fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato (3000 mg, 4,73 mmol) en metanol (20 mL)/THF (20 mL)/agua (10 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (992 mg, 23,60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (NH_4HCO_3 condición) para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante SFC para brindar el
15 compuesto del título (2010 mg, 68,5 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

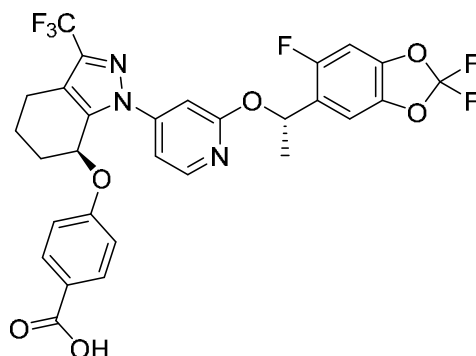
LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,81 min. MS (ESI) m/z 621,1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,00–7,89 (m, 2H), 7,18–7,07 (m, 4H), 7,06–6,98 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,04 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,58 (ddd, J = 16,8, 10,9, 5,8 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,06–1,73 (m, 3H), 1,39 (d, J = 6,3 Hz,
20 3H).

Los **ejemplos 36a a 36m** se sintetizaron usando los protocolos que esencialmente son los mismos que el **Ejemplo 36**.

Ejemplo 36a

Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-
25 (trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



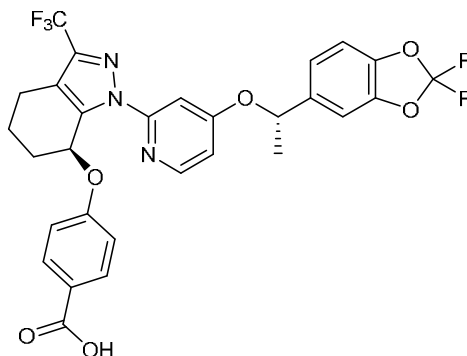
LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,87 min. MS (ESI) m/z 620,0 $[M-H]^-$.

Método Quiral: Nombre de Columna: OZ 4,6*100 mm 5 μ m Solvente: MeOH [0,2%NH₃(7M en MeOH)]; Hallado en 1,086 min; ee:98,84%

- 5 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,04 (dd, J = 15,7, 7,2 Hz, 3H), 7,17 (dd, J = 5,6, 1,8 Hz, 1H), 7,12–6,99 (m, 4H), 6,89 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,27 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,72–2,54 (m, 1H), 2,35–2,24 (m, 1H), 2,07–1,87 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 36b

- 10 Ácido 4-[[[(7S)-1-[4-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

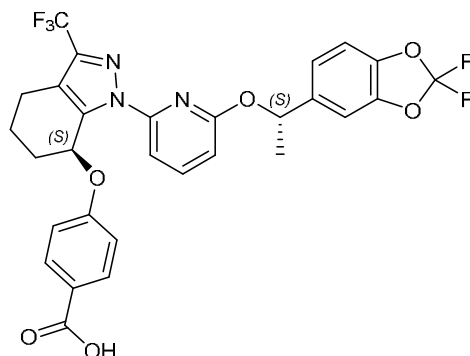


LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,87 min, MS (ESI) m/z 604,0 $[M+H]^+$.

- 15 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 18,2, 4,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 5,8, 2,3 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,57 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 2,28–2,13 (m, 1H), 2,03–1,81 (m, 3H), 1,60 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 36c

- 20 Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

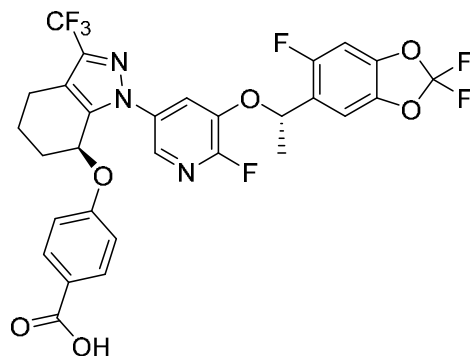


LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,83 min, MS (ESI) m/z 602,0 $[M-H]^+$.

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16–7,00 (m, 3H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,77 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,71–2,55 (m, 1H), 2,24 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 36d

Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-fluoro-5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



10

(31 mg, 63,16 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

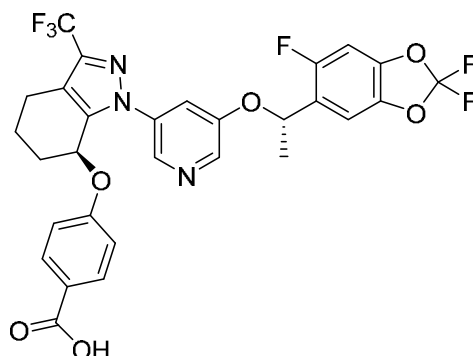
LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,80 min, MS (ESI) m/z 640,0 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,44 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,66–2,56 (m, 1H), 2,23 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,02–1,84 (m, 3H), 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

15

Ejemplo 36e

4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico ácido

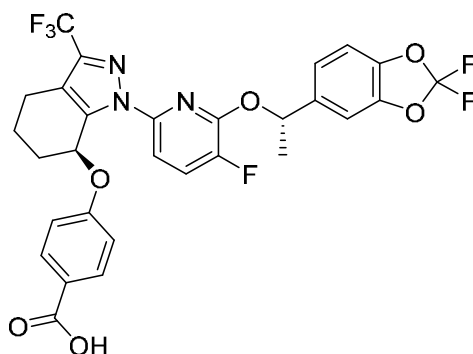


LCMS (Método2): LC tiempo de retención 1,76, MS (ESI): m/z 622 [M+H] +.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 10,0, 7,4 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,66 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,55 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,87 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,71–2,49 (m, 1H), 2,24 (dd, *J* = 14,8, 11,4 Hz, 1H), 2,11–1,82 (m, 3H), 1,47 (t, *J* = 11,0 Hz, 3H).

Ejemplo 36f

4-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxy]-5-fluoro-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico ácido

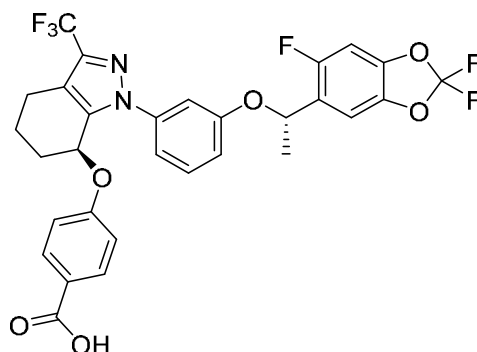


[0221] LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,80 min, MS (ESI) m/z 620,1 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (dd, *J* = 9,3, 8,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,96 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,86 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,90–2,80 (m, 1H), 2,71–2,59 (m, 1H), 2,31–2,20 (m, 1H), 2,12–1,86 (m, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 36g

Ácido 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxy]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

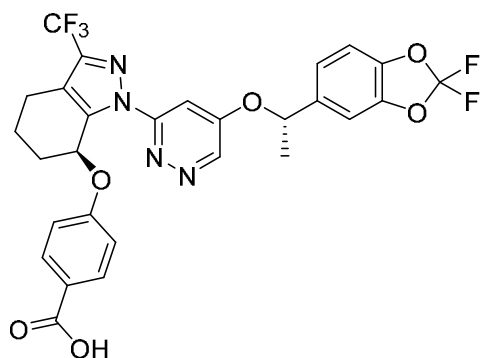


LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,78 min, MS (ESI) m/z 621,0 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 15,3, 8,4 Hz, 3H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,47 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,68–2,56 (m, 1H), 2,27 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,09–1,81 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 36h

Ácido 4-(((S)-1-(5-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)pyridazin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



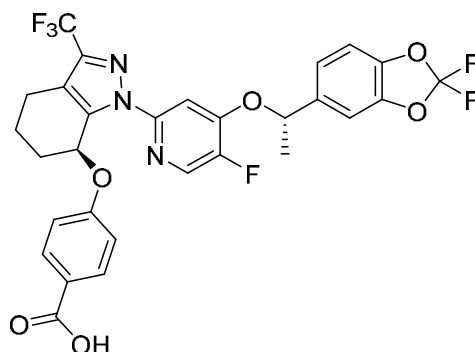
Ejemplo 36h se sintetizó usando los procedimientos similares a los del **Ejemplo 36** condensando **Intermediario D-9** con **Intermediario C-1R**. Después de reducción quiral y acoplamiento, seguido por éster hidrólisis para obtener el compuesto del título en 44,34 % rendimiento como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,79 min. MS (ESI) m/z 603,0 $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,76 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,70–2,53 (m, 1H), 2,32–2,17 (m, 1H), 2,07–1,82 (m, 3H), 1,68 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 36i

Ácido 4-[[[(7S)-1-[4-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-5-fluoro-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



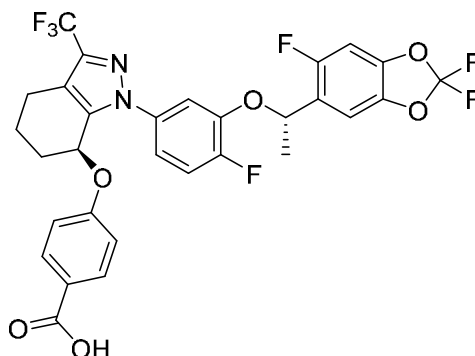
Ejemplo 36i se sintetizó usando los procedimientos similares al del **Ejemplo 36** condensando **Intermediario D-10** con **Intermediario C-1R**. Después de reducción quiral y acoplamiento, seguido por éster hidrólisis para obtener el compuesto del título en 37,98 % rendimiento como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,86 min. MS (ESI) m/z 620,0 $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,70 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,63–2,51 (m, 1H), 2,28–2,17 (m, 1H), 2,03–1,85 (m, 3H), 1,67 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 36j

Ácido 4-[[[(7S)-1-[4-fluoro-3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

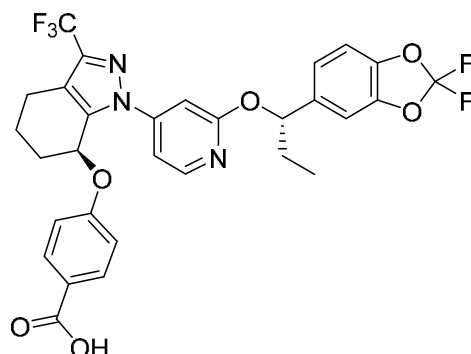


LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,83 min. MS (ESI) m/z 639,0 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, MeOH) δ 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23–7,14 (m, 2H), 7,14–7,00 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,35 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,63–2,53 (m, 1H), 2,22 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,98–1,82 (m, 3H), 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 36k

Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)propoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

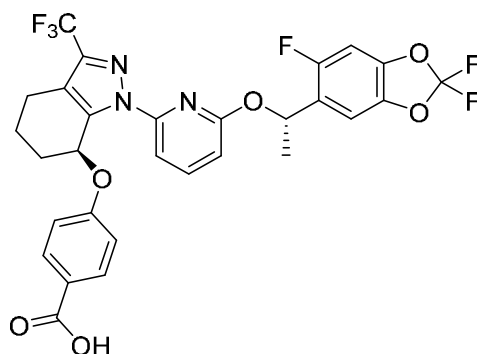


LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,90 min. MS (ESI) m/z 616,0 $[M-H]^+$.

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,09–7,98 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 5,6, 1,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 3H), 7,01–6,96 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,87 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,70–2,53 (m, 1H), 2,29 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,08–1,65 (m, 5H), 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 36l

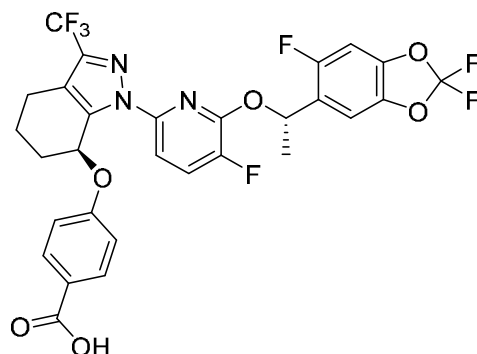
Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,81 min. MS (ESI) m/z 620,1 $[M-H]^+$.

Ejemplo 36m

Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-fluoro-6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

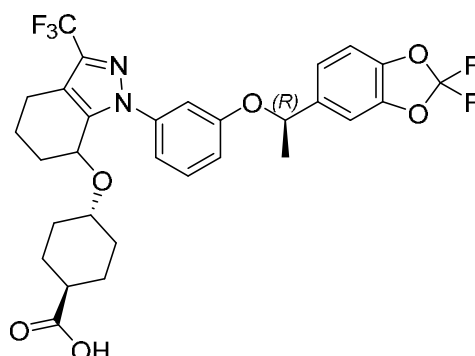


LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,81 min, MS (ESI) m/z 638,2 $[M-H]^+$.

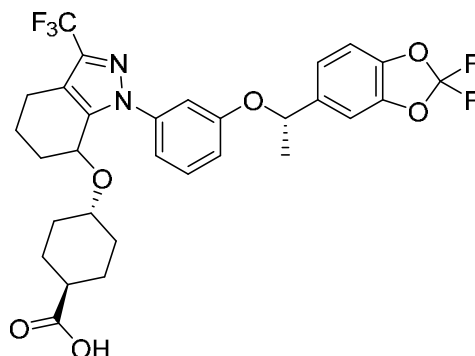
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,72–7,61 (m, 3H), 7,32–7,23 (m, 2H), 7,16 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,10 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,95 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 2,83 (dt, J = 16,0, 4,4 Hz, 1H), 2,73–2,60 (m, 1H), 2,30–2,20 (m, 1H), 2,19–2,08 (m, 1H), 2,03–1,87 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplos 37 y 38

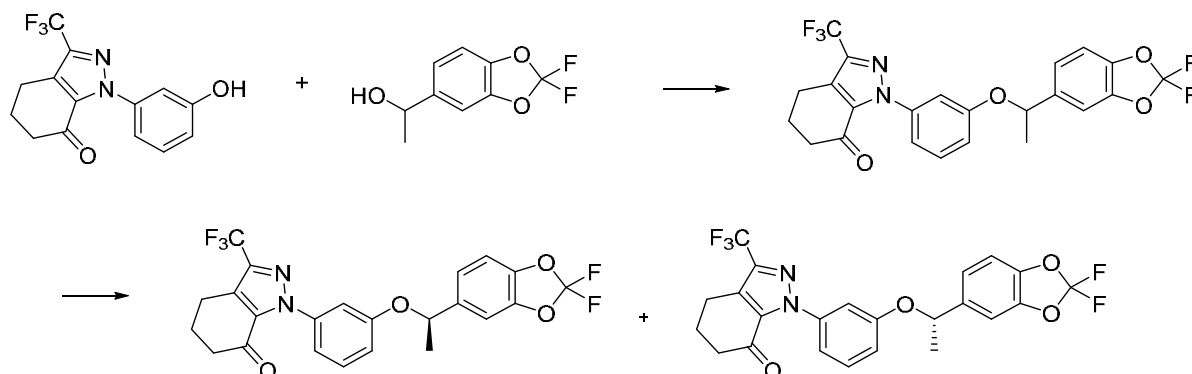
Ácido *trans*-4-((1-(3-((*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico



10 Ácido *trans*-4-((1-(3-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico



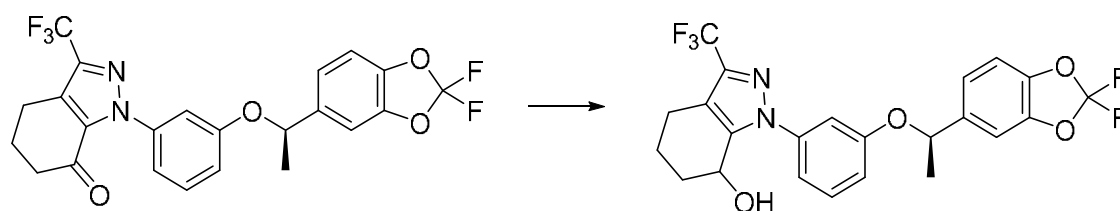
Paso 1. Síntesis de (*R*)-1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona y (*S*)-1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



[0222] A una solución de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**Intermediario C-1**) (1,84 g, 9,11 mmol), 1-(3-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (**Intermediario D-2**) (1,80 g, 6,08 mmol), y PPh₃ (2,39 g, 9,11 mmol) en THF (20,0 mL) se agregó DEAD (1,9 mL, 12,2 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h. La solución luego se diluyó con agua (30,0 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), secaron sobre Na₂SO₄, y concentró. El residuo se purificó mediante prep-HPLC quiral (agua con 0,01% TFA (A) / ACN (B), Tasa de Flujo: 80 mL/min.) para proporcionar los compuestos del título con la primera fracción designada como **P1** (480 mg, 37% rendimiento; un aceite de color amarillo claro) y la segunda fracción designada como **P2** (450 mg, 37% rendimiento; un aceite de color amarillo claro).

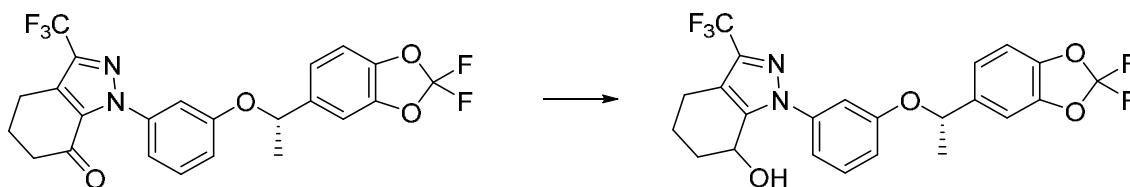
LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,38 min. MS (ESI) m/z 481,2 [M+H]⁺.

Paso 2a. Síntesis de 1-(3-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol



[0223] A una solución de (R)-1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona (el intermediario **P1** del Paso 1) (370 mg, 0,770 mmol) en metanol (4,0 mL) se agregó NaBH₄ (44 mg, 1,16 mmol) a 0 °C. La solución luego se agitó a ta durante 1h bajo Ar. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (3 x 10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Biotage, 40 g columna de gel de sílice @60mL/min, eluída con 0-30% etil acetato en éter de petróleo durante 20 min) para brindar la mezcla de diastereómeros del título (350 mg, 94% rendimiento) como aceite de color amarillo claro. LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,07 min. MS (ESI) m/z 483,1 [M+H]⁺.

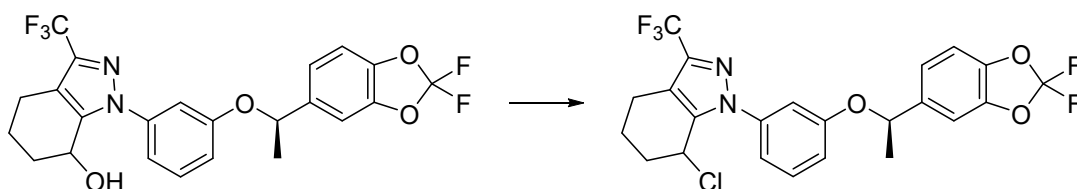
Paso 2b. Síntesis de 1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol



[0224] El compuesto del título se obtuvo (380 mg, 94% rendimiento) como un aceite de color amarillo claro mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 2a usando el material de partida de (S)-1-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona (el intermediario **P2** del Paso 1).

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,09 min. MS (ESI) m/z 483,3 [M+H]⁺.

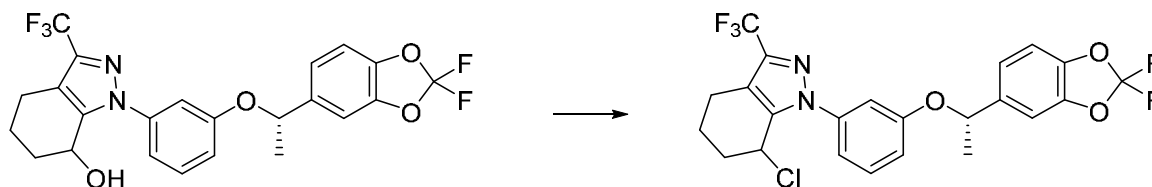
Paso 3a. Síntesis de 7-cloro-1-(3-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol



[0225] A una solución de 1-(3-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol (producto obtenido en el Paso 2a) (150 mg, 0,249 mmol) y TEA (0,2 mL, 0,622 mmol) en DCM (2 mL) se agregó MsCl (0,1 mL, 0,373 mmol). Luego la solución se agitó a ta durante 2 h bajo Ar. El residuo se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (Biotage, 40 g columna de gel de sílice @ 60 mL/min, eluída con 0–30% etil acetato en petróleo durante 20 min) para brindar el compuesto del título (120 mg, 77% rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,16 min. MS (ESI) m/z 501,4 [M+H]⁺.

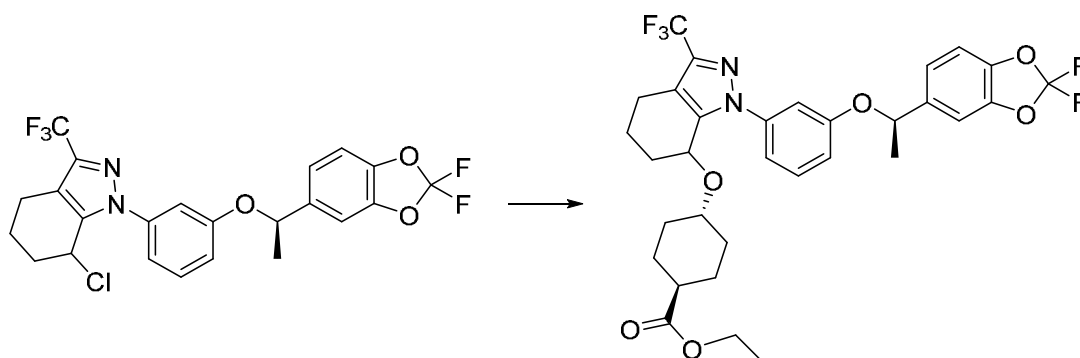
Paso 3b. Síntesis de 7-cloro-1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol



[0226] El compuesto del título se obtuvo (95 mg, 76 % rendimiento) como un aceite de color amarillo claro mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 3a usando el material de partida de 1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol (producto obtenido en el Paso 2b) (120 mg, 0,249 mmol).

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,14 min. MS (ESI) m/z 501,1 $[M+H]^+$.

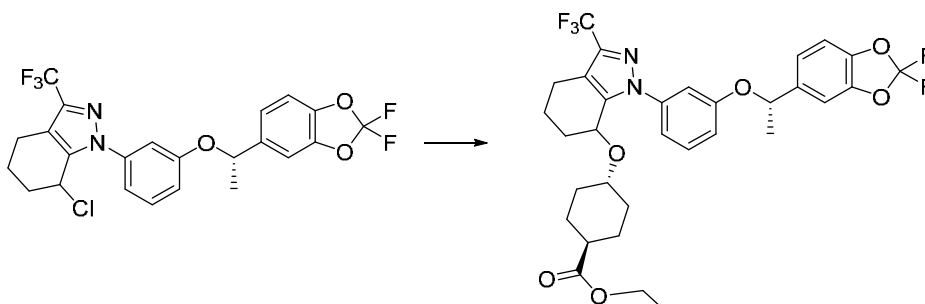
Paso 4a. Síntesis de *trans*-etil 4-((1-(3-((*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato



- 5 **[0227]** A una solución de 7-cloro-1-(3-((*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol (producto obtenido en el Paso 3a) (120 mg, 0,240 mmol), etil *trans*-4-hidroxiciclohexanocarboxilato (65 mg, 0,379 mmol) en DCM (1 mL) se agregaron 2,6-di-ter-butilpiridina (91 mg, 0,474 mmol) y trifluorometanosulfonato de plata (73 mg, 0,285 mmol). Luego la solución se agitó a 0 °C durante 2 h bajo Ar. La solución se filtró. El filtrado
- 10 se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (Biotage, 40 g columna de gel de sílice @ 60 mL/min, eluida con 0-100% etil acetato en petróleo durante 20 min) para brindar el compuesto del título (64 mg, 43% rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,25 min. MS (ESI) m/z 637,3 $[M+H]^+$.

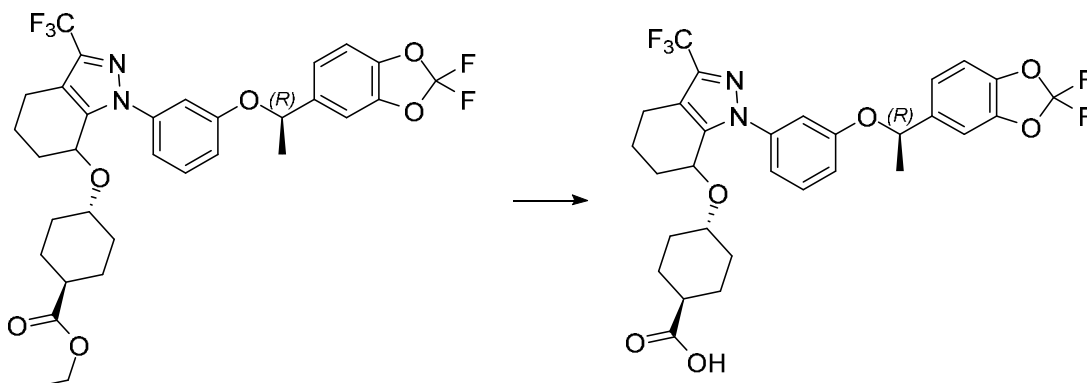
- Paso 4b. Síntesis de etil *trans*-4-((1-(3-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato**
- 15



- [0228]** El compuesto del título se obtuvo (50 mg, 41% rendimiento) como un aceite de color amarillo claro mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 4a usando el material de partida de 7-cloro-1-(3-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol (producto obtenido en el Paso 3b).
- 20

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,27 min. MS (ESI) m/z 637,5 $[M+H]^+$.

Paso 5a. Síntesis de ácido *trans*-4-((1-(3-((*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico

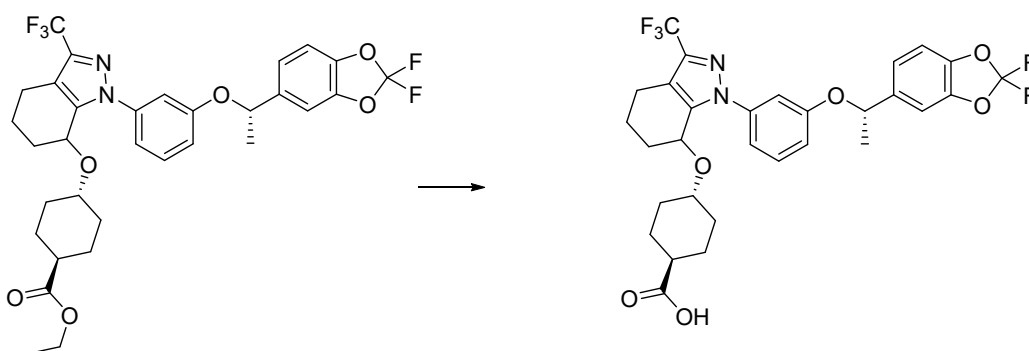


[0229] A una solución de etil trans-4-((1-(3-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato (the producto obtenido en el Paso 4a) (64 mg, 0,0785 mmol) en metanol (1 mL), THF (1 mL), se agregó LiOH (2,0 mL, 0,785 mmol) a 0 °C. Luego la solución se agitó a ta durante 1h bajo N₂. A esto se agregó HCl acuoso (2M, 2 ml) y el pH se ajustó a 7. Luego la solución se extrajo con EA (3 x 5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante pre-HPLC para obtener el compuesto del título (27,6 mg, 41% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,88 min. MS (ESI) m/z 609,0 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 7,42–7,36 (m, 1H), 7,34–6,99 (m, 6H), 5,55–5,49 (m, 1H), 4,73 (s, 0,5H), 4,34 (s, 0,5H), 3,15–3,08 (m, 1H), 2,75–2,68 (m, 1H), 2,54–2,47 (m, 1H), 2,16–1,96 (m, 2H), 1,94–1,53 (m, 9H), 1,46–0,96 (m, 4H), 0,74–0,49 (m, 1H).

Paso 5b. Síntesis de ácido trans-4-((1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico



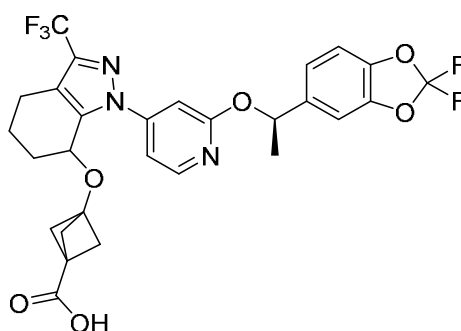
[0230] La mezcla de diastereómeros del título se obtuvo (12,4 mg, 26% rendimiento) como un sólido de color blanco usando el mismo protocolo que se describe en el Paso 5a hidrolizando etil trans-4-((1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato (el producto obtenido en el Paso 4b)

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,91 min. MS (ESI) m/z 609,0 [M+H]⁺.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 7,42–7,36 (m, 1H), 7,35–7,02 (m, 6H), 5,56–5,46 (m, 1H), 4,74 (s, 0,5H), 4,34 (s, 0,5H), 3,15–3,10 (m, 0,5H), 2,91–2,86 (m, 0,5H), 2,78–2,70 (m, 1H), 2,56–2,48 (m, 1H), 2,10–1,97 (m, 2H), 1,95–1,55 (m, 9H), 1,34–1,24 (m, 1,5H), 1,18–0,98 (m, 2,5H), 0,77–0,61 (m, 1H).

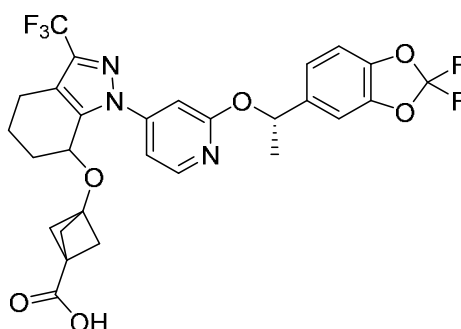
5 Ejemplos 39 y 40

Ácido 3-((1-(2-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

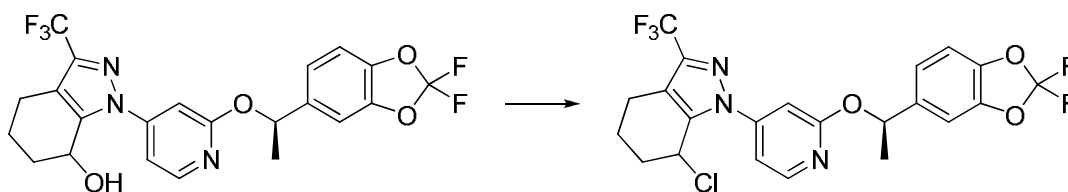


Ácido 3-((1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

10



Paso 1a. Síntesis de 7-cloro-1-(2-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol



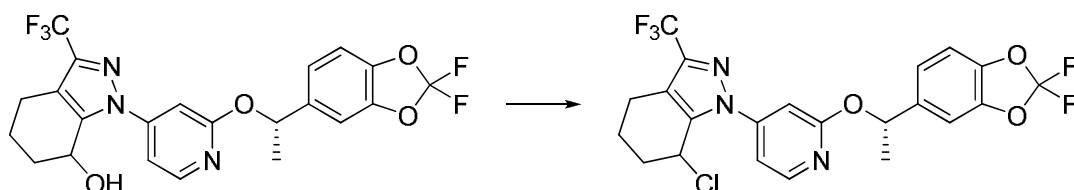
15 **[0231]** A una solución de 1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (Intermediario del **Ejemplos 21 y 22**, Paso 2a) (200 mg, 0,414 mmol) en DCM (5 mL) se agregó MsCl (0,039 mL, 0,496 mmol) y TEA (0,17 mL, 1,24 mmol). Luego la solución se agitó a ta durante 2 h bajo Ar. La solución se desactivó con agua. La solución se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró al vacío, y el *producto crudo* purificado

20

mediante cromatografía flash (Biotage, 40 g columna de gel de sílice @ 60 mL/min, eluida con 0–30% etil acetato en éter de petróleo durante 20 min) para obtener el compuesto del título (200 mg, 51 % rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.

LC–MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,18 min. MS (ESI) m/z 318,1 ($M+H$)⁺.

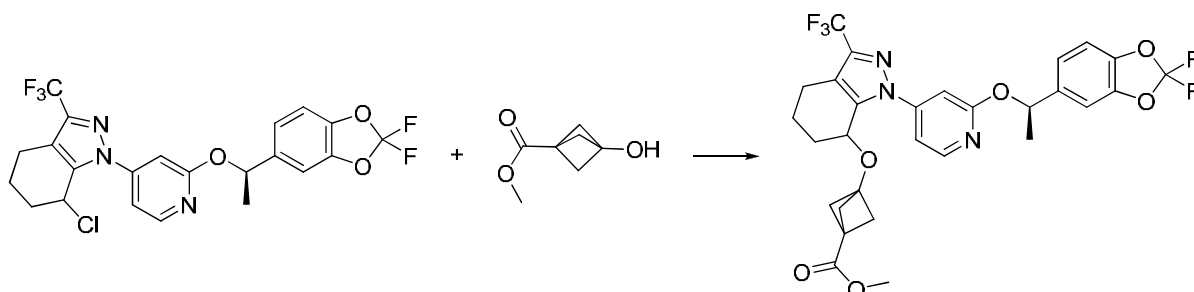
- 5 **Paso 1b. Síntesis de 7-cloro-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol**



- 10 **[0232]** El compuesto del título se obtuvo (200 mg, 51 % rendimiento) como un aceite de color amarillo claro mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 1a usando 1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (Intermediario del **Ejemplos 21 y 22**, Paso 2b) (200 mg, 0,414 mmol) como un material de partida.

LC–MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,18 min. MS (ESI) m/z 318,1 ($M+H$)⁺.

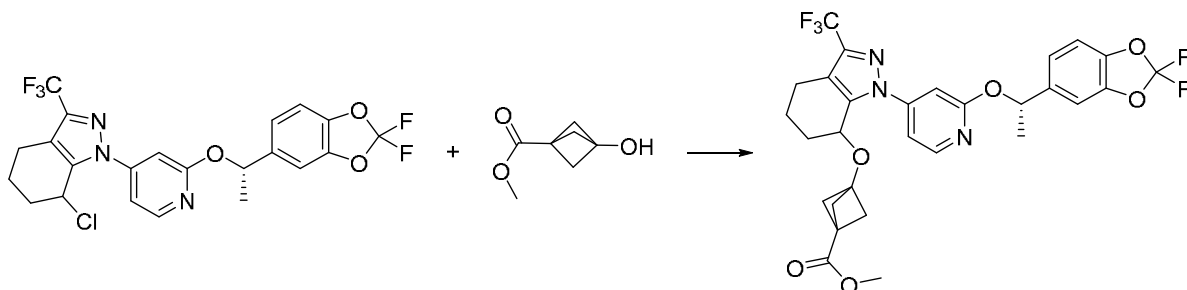
- 15 **Paso 2a. Síntesis de metil 3-((1-(2-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato**



- 20 **[0233]** A una solución de 2,6-di-ter-butilpiridina (95 mg, 0,498 mmol) en DCM (5 mL) se agregó 7-cloro-1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol (producto de Paso 1a) (100 mg, 0,199 mmol), metil 3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (31 mg, 0,219 mmol) y AgOTf (77 mg, 0,299 mmol). Luego la solución se agitó a ta durante 2 h bajo Ar. La reacción se desactivó con agua. La solución se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Biotage, 40 g columna de gel de sílice @ 60 mL/min, eluida con 0–30% etil acetato en petróleo durante 20 min) para obtener el compuesto del título (50 mg, 31 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC–MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,22 min. MS (ESI) m/z 424,1 [$M-183$]⁺.

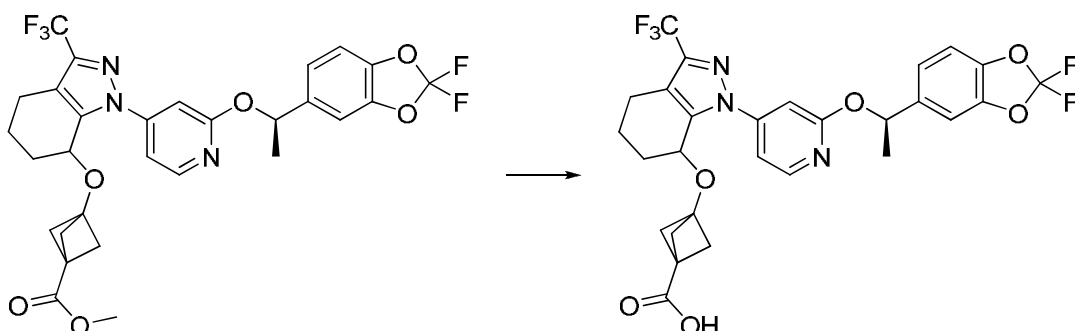
Paso 2b. Síntesis de metil 3-((1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



[0234] El compuesto del título se obtuvo (60 mg, 33,21 % rendimiento) como un sólido de color blanco mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 2a usando 7-cloro-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol (producto de Paso 1b) como un material de partida.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,22 min. MS (ESI) m/z 424,1 (M-183)⁺.

Paso 3a. Síntesis de ácido 3-((1-(2-((R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

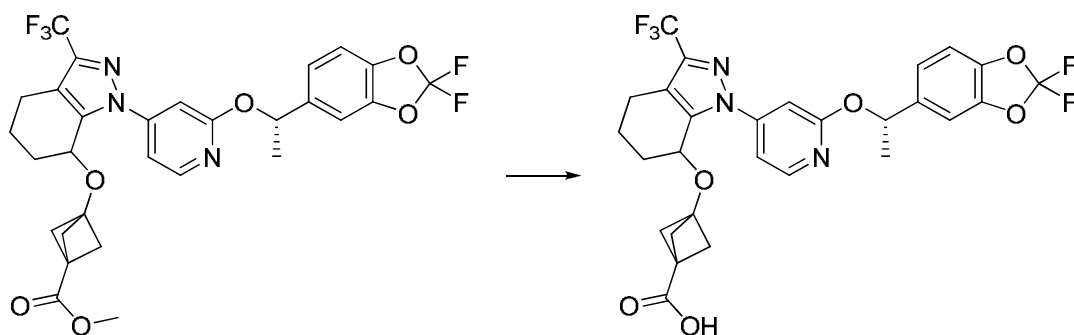


[0235] A una solución de metil 3-[[1-[2-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (producto del Paso 2a) (40 mg, 0,0658 mmol) en una mezcla de metanol (5 mL) y agua (1 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (11 mg, 0,263 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La solución se concentró al vacío y purificó mediante prep-HPLC para obtener el compuesto del título (20 mg, 52 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,78 min. MS (ESI) m/z 592,0 (M-H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,26 (dq, J = 9,3, 6,5 Hz, 1H), 4,88 (dt, J = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,55 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,20 (m, 7H), 2,01–1,79 (m, 2H), 1,80–1,68 (m, 1H), 1,66 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Paso 3b. Síntesis de ácido 3-((1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



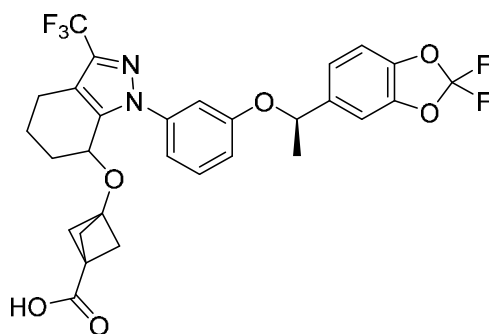
[0236] El compuesto del título se obtuvo (10 mg, 18 % rendimiento) como un sólido de color blanco mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 3a anterior a través de hidrólisis de metil 3-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (producto del Paso 2b) (60 mg, 0,0988 mmol).

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,78 min. MS (ESI) m/z 592,0 (M-H)⁺.

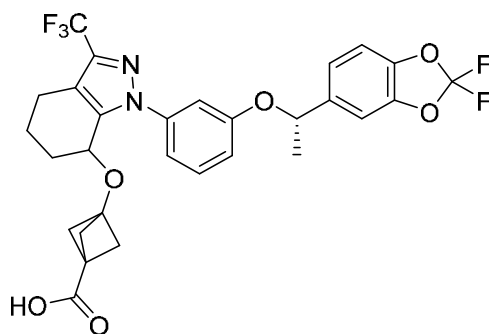
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35–7,26 (m, 2H), 7,24–7,20 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,26 (m, 1H), 4,91–4,86 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,37–2,06 (m, 7H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,66 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplos 41 y 42

Ácido 3-[[1-[3-[(1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



Ácido 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



[0237] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 39 y 40**.

P1:

LC–MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,54 min, MS (ESI) m/z 593,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH–d₄) δ 7,42–7,21 (m, 3H), 7,19–6,99 (m, 4H), 5,53 (dq, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 4,67 (dt, *J* = 51,7, 3,2 Hz, 1H), 2,80–2,71 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,12–1,68 (m, 10H), 1,63 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

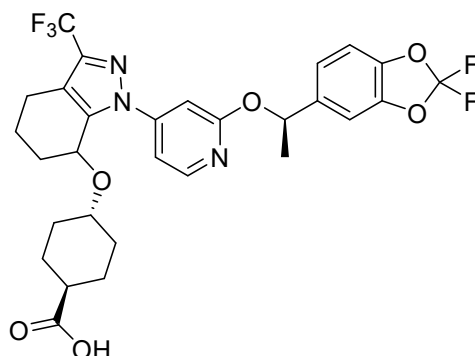
P2:

LC–MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,52 min, MS (ESI) m/z 593,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH–d₄) δ 7,41–7,22 (m, 3H), 7,18–7,00 (m, 4H), 5,53 (dq, *J* = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 4,67 (dt, *J* = 62,0, 4,0 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 2,58–2,46 (m, 1H), 2,12–1,68 (m, 10H), 1,66–1,60 (m, 3H).

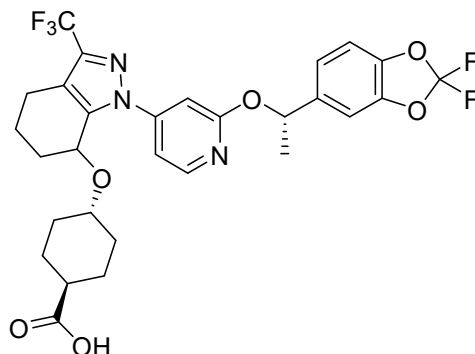
Ejemplos 43 y 44

Ácido *trans*–4–((1–(2–(*R*–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)etoxi)piridina–4–il)–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1H–indazol–7–il)oxi)ciclohexano–1–carboxílico



15

Ácido *trans*–4–((1–(2–((*S*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)etoxi)piridina–4–il)–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1H–indazol–7–il)oxi)ciclohexano–1–carboxílico



[0238] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 39 y 40**.

P1: LC–MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,67 min, MS (ESI) m/z 610,2 (M+H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH–d₄) δ 8,21 (dd, *J* = 5,9, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29–7,21 (m, 3H), 7,15 (dd, *J* = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 6,25 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,89 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 3,52–3,35 (m,

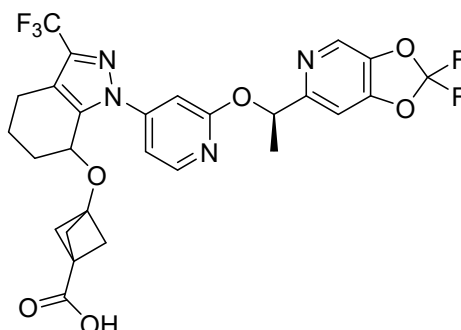
1H), 2,75 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 2,62–2,43 (m, 1H), 2,21 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,02 – 1,68 (m, 7H), 1,69–1,57 (m, 3H), 1,54–1,14 (m, 3H), 1,14 – 0,92 (m, 1H),

P2: LC–MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,67 min, MS (ESI) m/z 610,2 ($M+H$)⁺,

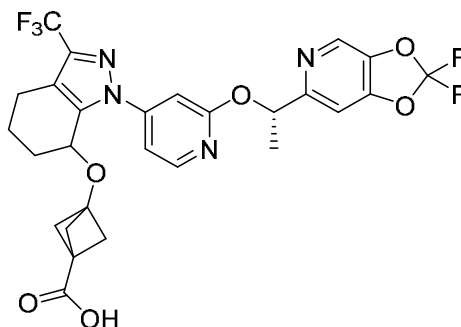
¹H NMR (500 MHz, CH₃OH–d₄) δ 8,21 (dd, $J = 5,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29–7,20 (m, 3H), 7,15 (dd, $J = 8,2, 4,2$ Hz, 1H), 6,26 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,55–3,38 (m, 1H), 2,75 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,55 (dd, $J = 19,5, 12,6$ Hz, 1H), 2,20 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,82 (m, 7H), 1,65 (dd, $J = 6,5, 2,1$ Hz, 3H), 1,55–1,14 (m, 3H), 1,17–0,87 (m, 1H).

Ejemplos 45 y 46

Ácido 3–[[1–[2–[(1*R*)–1–(2,2–difluoro–[1,3]dioxolo[4,5–*c*]piridina–6–il)etoxi]–4–piridil]–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidroindazol–7–il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano–1–carboxílico



Ácido 3–[[1–[2–[(1*S*)–1–(2,2–difluoro–[1,3]dioxolo[4,5–*c*]piridina–6–il)etoxi]–4–piridil]–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidroindazol–7–il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano–1– carboxílico



[0239] Los compuestos del título se sintetizaron esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 39 y 40**.

P1: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,47 min. MS (ESI) m/z 595,2 [$M+H$]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH–d₄) δ : 8,39 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,28–7,23 (m, 2H), 6,26–6,20 (m, 1H), 4,95–4,91 (m, 1H), 2,79–2,73 (m, 1H), 2,63–2,48 (m, 1H), 2,26–2,13 (m, 7H), 1,99–1,73 (m, 3H), 1,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm. (mezcla de dos diastereómeros)

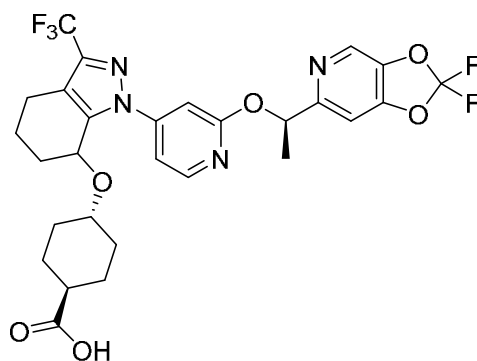
P2: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,47 min. MS (ESI) m/z 595,2 [$M+H$]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH–d₄) δ : 8,38 (s, 1H), 8,23–8,10 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,29–

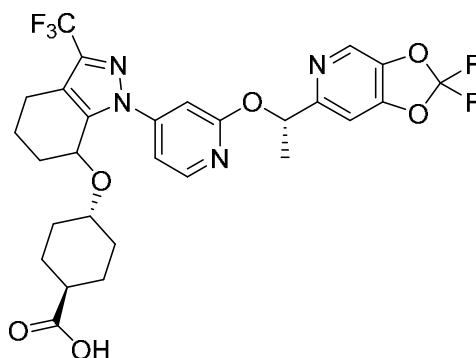
2,22 (m, 2H), 6,31–6,20 (m, 1H), 4,95–4,91 (m, 1H), 2,79–2,72 (m, 1H), 2,60–2,51 (m, 1H), 2,26–2,09 (m, 7H), 2,05–1,71 (m, 3H), 1,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm.

Ejemplos 47 y 48

5 **Ácido** *trans*-4-((1-(2-(*R*-1-(2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piridina-6-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico



Ácido *trans*-4-((1-(2-((*S*)-1-(2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piridina-6-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico



10 Los compuestos del título se sintetizaron esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 39 y 40**.

P1: LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,98 min, MS (ESI) m/z 611,1 $[M+H]^+$.

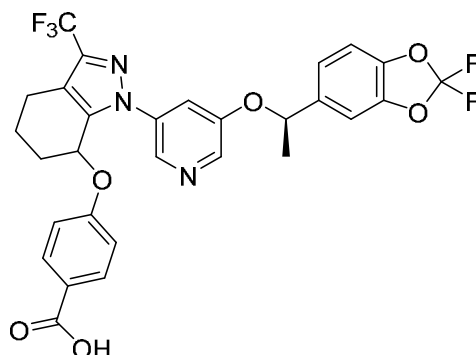
1H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4) δ 8,43 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,32–6,23 (m, 1H), 4,94 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,50 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,83–2,76 (m, 1H), 2,64–2,57 (m, 1H), 2,30–2,09 (m, 2H), 2,05–1,77 (m, 7H), 1,71 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,54–1,27 (m, 3H), 1,12–1,00 (m, 1H).

P2: LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,98 min, MS (ESI) m/z 611,1 $[M+H]^+$.

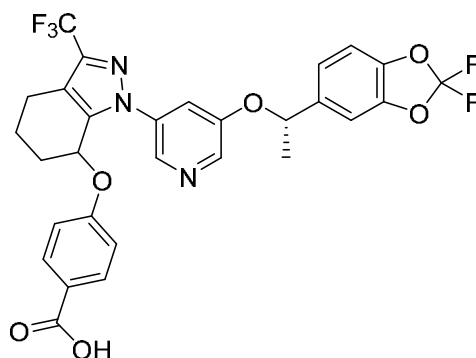
1H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,52–3,46 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,35–6,22 (m, 1H), 5,00–4,91 (m, 1H), 3,50 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 2,69–2,52 (m, 1H), 2,32–2,09 (m, 2H), 2,06–1,76 (m, 7H), 1,71 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,58–1,42 (m, 1H), 1,39–1,28 (m, 2H), 1,11–1,00 (m, 1H).

Ejemplos 49 y 50

Ácido 4-[[1-[5-[(1*R*)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-

4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

Ácido 4-[[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



5

El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 39 y 40**.

P1: LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 2,28 min, MS (ESI) m/z 604,3 [M+H]⁺.

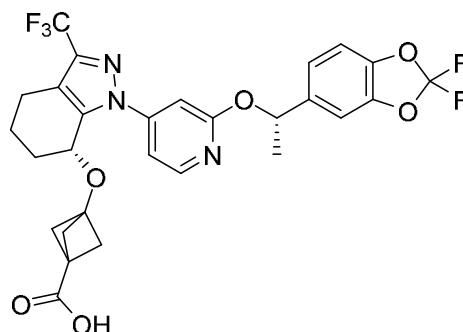
¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,31 (dd, J = 14,3, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 2H), 7,53 (dt, J = 19,2, 2,3 Hz, 1H), 7,20 – 6,88 (m, 5H), 5,68 (dt, J = 65,6, 3,0 Hz, 1H), 5,24 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 2,91–2,82 (m, 1H), 2,69–2,59 (m, 1H), 2,29–2,20 (m, 1H), 2,04–1,86 (m, 3H), 1,48 (dd, J = 15,7, 6,3 Hz, 3H).

P2: LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 2,28 min, MS (ESI) m/z 604,3 [M+H]⁺,

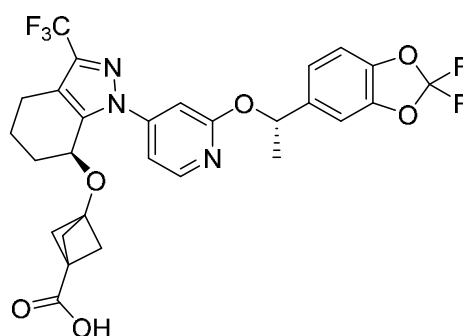
¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,30 (dd, J = 13,3, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 24,0, 8,7 Hz, 2H), 7,53 (dt, J = 17,8, 2,1 Hz, 1H), 7,19–6,90 (m, 5H), 5,70 (d, J = 66,6 Hz, 1H), 5,31–5,25 (m, 1H), 2,91–2,83 (m, 1H), 2,69–2,59 (m, 1H), 2,29–2,19 (m, 1H), 2,04–1,88 (m, 3H), 1,49 (dd, J = 13,7, 6,3 Hz, 3H).

Ejemplos 51 y 52

Ácido 3-((R-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

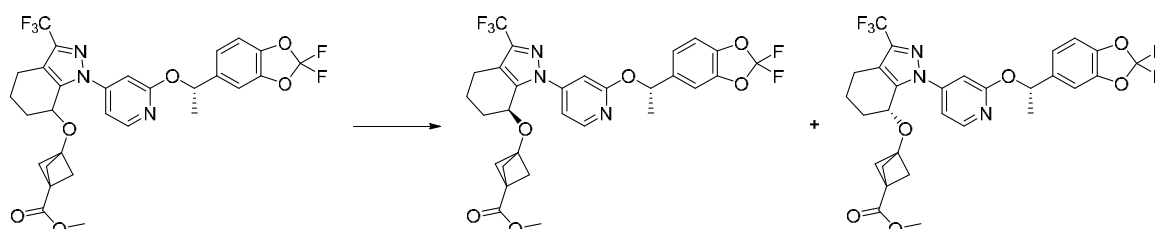


Ácido 3-(((S)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



- 5 Paso 1. Síntesis de metil 3-(((S)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato y metil

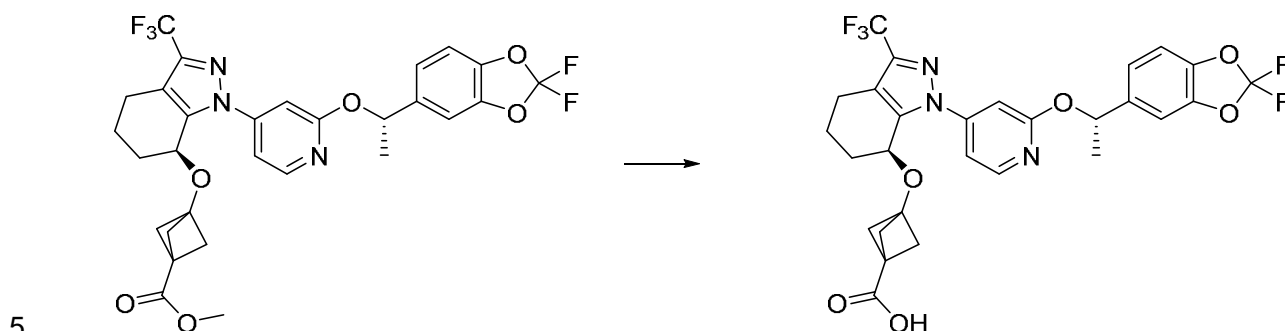
3-(((R)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



- 10 **[0240]** La muestra de metil 3-(((1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (de los **Ejemplos 39 y 40**, paso 2b) (300 mg) se separó mediante HPLC quiral (Nombre de Columna: OD-H 4,6×100mm, 5 µm; Método de procesamiento: AS1 Acq. Método Determinado: 10% B3 Vial: 2: F, 3 Co solvente: Isopropanol 0,5% NH₃ (7M en MeOH)) Volumen de inyección:
- 15 5,00 µl. Nombre de canal: PDA Ch2 254 nm @ 4,8 nm. Tiempo de ensayo: 6,0 min. Descripción canal de procesamiento: PDA Ch2 254 nm @ 4,8 nm. Tasa de Flujo: 3,0 mL/min) para proporcionar los compuestos del título con la primera fracción designada como **P1** (140 mg, 0,23 mmol) y la segunda fracción como **P2** (120 mg, 0,20 mmol) como sólidos de color blanco para ambos compuestos.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,28 min. MS (ESI) m/z 423,8 $[M-185+H]^+$.

Paso 2a. Síntesis de ácido 3-(((S)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

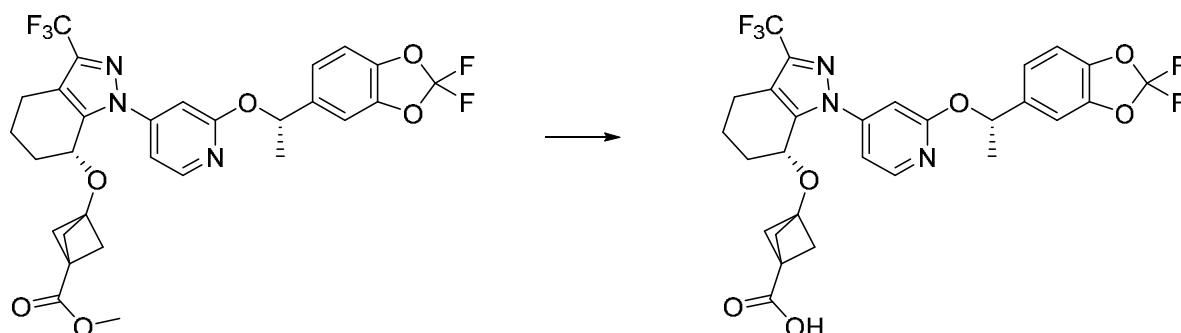


[0241] A una solución de metil 3-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (**P1** del intermediario del Paso 1) (140 mg, 0,23 mmol) en metanol (4mL), THF (4mL), y agua (2mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (48 mg, 1,15 mmol). La solución se agitó a ta durante 8h. Agua (10 mL) se agregó a la solución de reacción y el pH se ajustó a 5 con HCl acuoso (2 M), y luego se extrajo con etil acetato (3 x 15 mL). La capa orgánica se concentró. El producto crudo se purificó mediante prep-HPLC (NH_4HCO_3 condición) para proporcionar el compuesto del título (115 mg, 84 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,78 min. MS (ESI) m/z 592,0 $[M-H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33–7,26 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 5,6, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,24 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,16 (m, 7H), 1,95–1,66 (m, 3H), 1,63 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Paso 2b. Síntesis de ácido 3-((R)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



[0242] El compuesto del título se obtuvo (101 mg, 84% rendimiento) como un sólido de color blanco mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 2a mediante hidrólisis de metil 3-

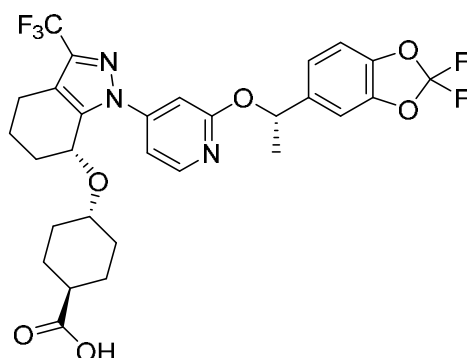
[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (**P2** del intermediario en el Paso 1) (120 mg, 0,20 mmol).

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,78 min. MS (ESI) m/z 592,0 [M-H]⁺.

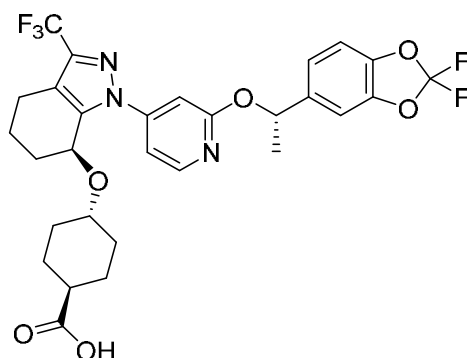
- 5 ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 2,74 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,18 (m, 7H), 1,97-1,66 (m, 3H), 1,63 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplos 53 y 54

- 10 Ácido *trans*-4-(((*R*)-1-(2-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico



Ácido *trans*-4-(((*S*)-1-(2-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico



- 15 **[0243]** Los compuestos del título se sintetizaron esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 51 y 52**.

P1: LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,88 min, MS (ESI) m/z 608,0 (M-H)⁺.

- ¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,25 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,55 (ddd, J = 16,3, 10,2, 5,8 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,91 (t, J = 25,9 Hz, 3H), 1,82 (d, J = 9,5 Hz, 3H),

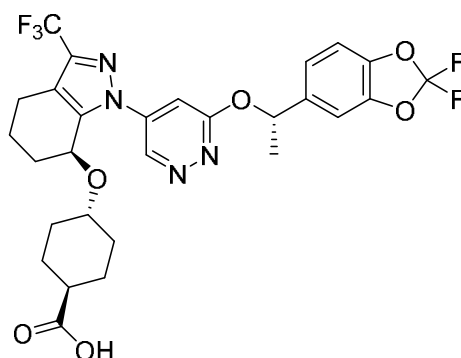
1,68 (dd, $J = 30,1, 10,1$ Hz, 4H), 1,54–1,39 (m, 1H), 1,39–1,19 (m, 2H), 1,06 (dd, $J = 21,8, 11,0$ Hz, 1H).

P2: LC–MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,89 min, MS (ESI) m/z 608,0 (M–H)⁺.

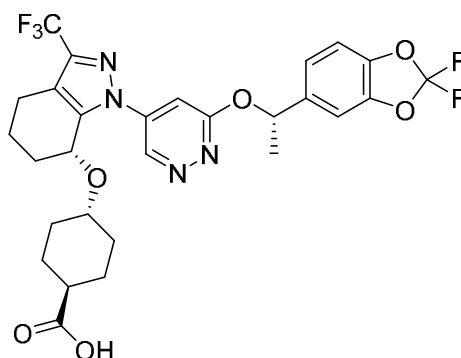
¹H NMR (500 MHz, CH₃OH–d₄) δ 8,21 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29–7,20 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,25 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,54–3,36 (m, 1H), 2,75 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 2,55 (ddd, $J = 16,4, 10,4, 5,9$ Hz, 1H), 2,22 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,10 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,88 (dt, $J = 44,3, 16,0$ Hz, 6H), 1,70 (dd, $J = 27,7, 14,7$ Hz, 1H), 1,64 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,34 (tdd, $J = 22,1, 17,1, 10,7$ Hz, 3H), 1,16–0,92 (m, 1H).

Ejemplos 55 y 56

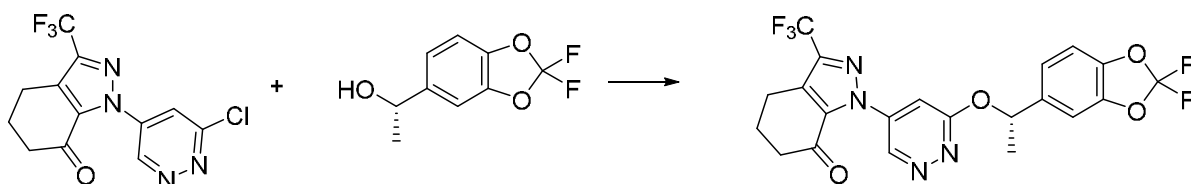
10 **Ácido** (1*S*,4*r*)-4-(((*S*)-1-(6-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico (P1)



Ácido (1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1-(6-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico (P2)



15 **Paso 1. Síntesis de (S)-1-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7*H*-indazol-7-ona**

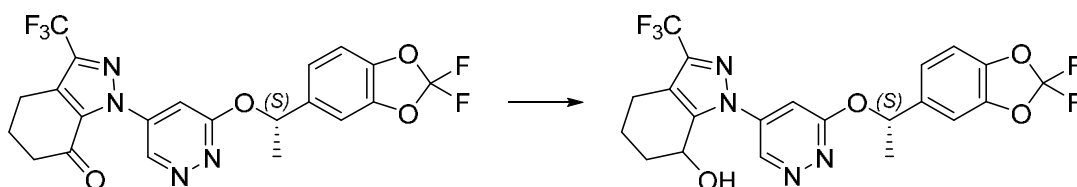


[0244] A una solución de 1-(6-cloropiridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4*H*-indazol-7-

ona (Intermediario **D-6**) (1,35 g, 4,26 mmol) en tolueno seco (20 mL) se agregó (1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**Intermediario C-1S**) (948 mg, 4,69 mmol), 5-[bis(1,1-dimetiletil)phosphino]-1',3',5'-trifenil-1,4'-bi-1H-pirazol (108 mg, 0,213 mmol), carbonato de cesio (2778 mg, 8,53 mmol) y acetato de paladio(II) (48 mg, 0,213 mmol). La solución se agitó a 90 °C durante 4 h bajo N₂. La solución se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 15% etil acetato en PE, luego se purificó adicionalmente mediante SFC para obtener (S)-1-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona (930 mg, 45%, ee > 99%) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,29 min. MS (ESI) m/z 483,1 [M+H]⁺.

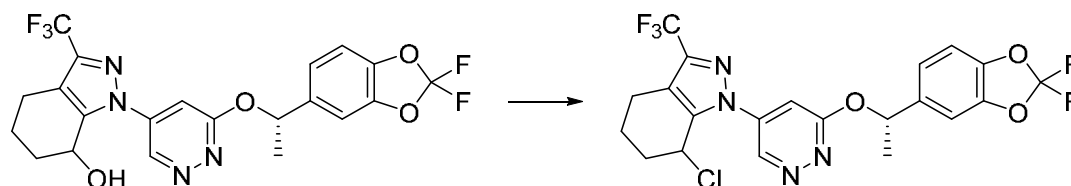
Paso 2. Síntesis de 1-(6-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol



A una solución de (S)-1-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona (640 mg, 1,33 mmol) en IPA (10 mL) se agregó trietilamina (4,30 mmol) y RuCl[(R,R)-Tsdpen](p-cimeno) (Ref. 2) (3,0 mg, 0,00475 mmol), luego ácido fórmico (0,40 mL, 10,4 mmol) se agregó por goteo mientras la temperatura se mantuvo debajo de 25 °C. La reacción se agitó a 45 °C durante 4 h. La reacción se concentró, y el producto crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash eluida con 30% etil acetato en PE para obtener el compuesto del título (585 mg, 91% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,26 min. MS (ESI) m/z 485,2 [M+H]⁺.

Paso 3. Síntesis de 7-cloro-1-(6-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol

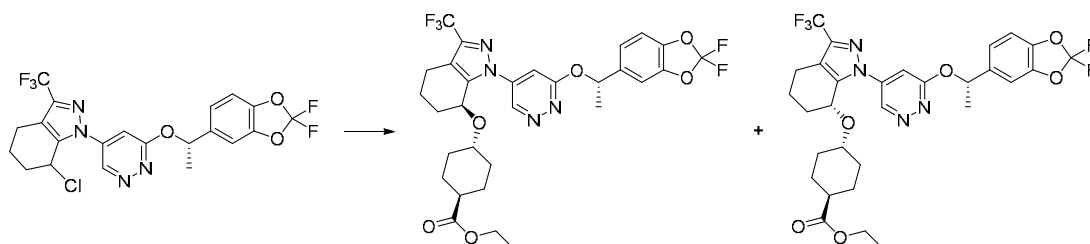


[0245] A una solución de 1-(6-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol (600 mg, 1,24 mmol) en DCM (10 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,24 mL, 3,10 mmol) y TEA (0,52 mL, 3,72 mmol) a 0 °C. Luego la solución se agitó a ta durante 3 h. La solución de reacción se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash eluida con 15% EA en PE para obtener el compuesto del

título (570 mg, 92% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,37 min. MS (ESI) m/z 503 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de etil (1*S*,4*r*)-4-(((*S*)-1-(6-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato y etil (1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1-(6-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato



[0246] A una solución de 7-cloro-1-(6-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol (producto de Paso 3) (200 mg, 0,398 mmol) en DCM (10 mL) se agregó etil *trans*-4-hidroxyciclohexanocarboxilato (75 mg, 0,438 mmol), 2,6-di-*ter*-butilpiridina (228 mg, 1,19 mmol) y trifluorometanosulfonato de plata (123 mg, 0,477 mmol). La solución se agitó a ta durante 3 h. La solución se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluída con 15% EA en PE para brindar 100 mg de un sólido de color blanco que se purificó adicionalmente mediante SFC para obtener el compuesto del título con la primera fracción designada como **P1** (40 mg, 16% rendimiento) y la segunda fracción designada como **P2** (40 mg, 15% rendimiento) como sólidos de color blanco para ambos compuestos.

Método SFC : IC 4,6×100 mm, 3 μ m; MeOH [0,2% NH_3 (7M en MeOH)].

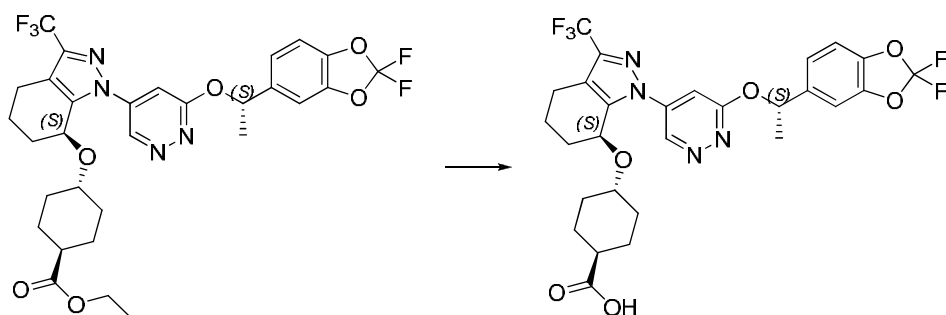
P1:

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,08 min. MS (ESI) m/z 661 $[M+Na]^+$.

P2:

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,08 min. MS (ESI) m/z 661 $[M+Na]^+$.

Paso 5a. Síntesis de ácido (1*S*,4*r*)-4-(((*S*)-1-(6-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico

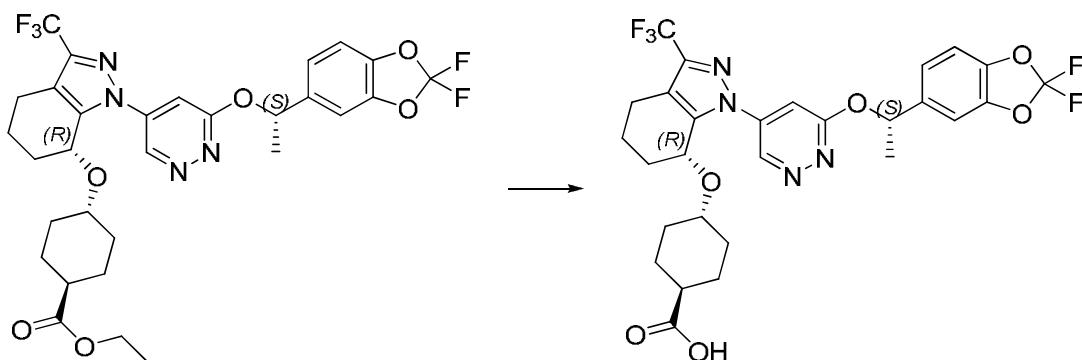


A una solución de etil (1S,4r)-4-(((S)-1-(6-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato (el intermediario **P1** en el Paso 4) (40 mg, 0,0626 mmol) en metanol (1 mL) y THF (1 mL) se agregó LiOH acuoso (2 M, 1 mL) y la solución se agitó a ta durante 4 h. El pH de la solución se ajustó a 6. El producto crudo se purificó mediante prep-HPLC para obtener el compuesto del título (22 mg, 58% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,86 min, MS (ESI) m/z 611 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 9,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,42 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 3,65–3,54 (m, 1H), 2,83–2,70 (m, 1H), 2,62–2,51 (m, 1H), 2,27 (dd, J = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 2,15–2,01 (m, 2H), 2,01–1,89 (m, 4H), 1,88–1,66 (m, 5H), 1,56–1,41 (m, 2H), 1,37–1,23 (m, 1H), 1,23–1,10 (m, 1H).

Paso 5b. Síntesis de ácido (1R,4r)-4-(((R)-1-(6-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico



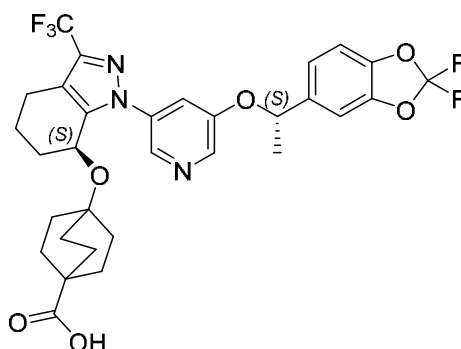
El compuesto del título se obtuvo (21 mg, 55% rendimiento) como un sólido de color blanco mediante el mismo protocolo que se describe en el Paso 5a mediante hidrólisis de etil (1R,4r)-4-(((R)-1-(6-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxy)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato (el intermediario **P2** del Paso 4) (40 mg, 0,0626 mmol).

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,81 min, MS (ESI) m/z 611 [M+H]⁺.

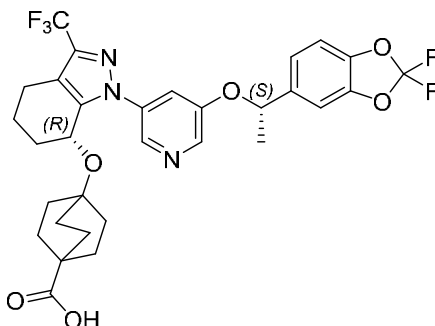
¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 9,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,45 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,62 – 3,55 (m, 1H), 2,80–2,71 (m, 1H), 2,62–2,52 (m, 1H), 2,29–2,20 (m, 1H), 2,13–2,01 (m, 2H), 2,00–1,88 (m, 4H), 1,88–1,69 (m, 5H), 1,56–1,41 (m, 2H), 1,34–1,23 (m, 1H), 1,21–1,11 (m, 1H).

Ejemplos 57 y 58

Ácido 4-[[[(7*S*)-1-[5-[(1*S*)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (P1)



Ácido 4-[[[(7*R*)-1-[5-[(1*S*)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (P2)



[0247] Los compuestos del título se sintetizaron siguiendo los procedimientos en los **Ejemplos 55 y 56** para obtener el ácido final como la mezcla diastereomérica (90 mg, 0,142 mmol) que se separó mediante HPLC quiral para brindar el compuesto del título con la primera fracción designada como **P1** (27 mg, 30% rendimiento; un sólido de color blanco) y la segunda fracción designada como **P2** (26 mg, 29% rendimiento; un sólido de color blanco).

P1: Método Quiral: Nombre de Columna: IH 4,6×100 mm 5 μm. Solvente: IPA [0,2% NH₃ (7M en MeOH)]; Tiempo de retención = 2,334 min; ee = 100%.

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,91 min, MS (ESI) m/z 636,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,67 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,98 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 2,70 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 2,53 (dt, *J* = 14,9, 7,6 Hz, 1H),

2,00–1,85 (m, 3H), 1,81–1,74 (m, 1H), 1,69 (dd, $J = 10,0, 7,2$ Hz, 9H), 1,26 (ddd, $J = 15,9, 8,6, 3,2$ Hz, 3H), 1,15 (ddd, $J = 15,2, 10,1, 3,1$ Hz, 3H).

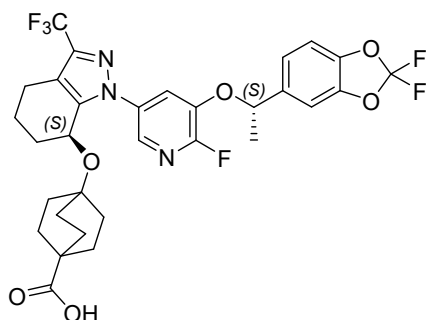
P2: Método Quiral: Nombre de Columna: IH 4,6×100mm 5µm, Solvente: IPA [0,2%NH₃ (7M en MeOH)]; Tiempo de retención = 3,310 min; ee = 99,02%.

5 LC–MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,91 min, MS (ESI) m/z 636,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH–d₄) δ 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,56 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,63 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 2,59–2,47 (m, 1H), 1,98–1,73 (m, 4H), 1,68 (dd, $J = 11,0, 4,8$ Hz, 9H), 1,22 (dt, $J = 10,6, 5,9$ Hz, 3H), 1,12 (dt, $J = 12,2, 5,5$ Hz, 3H).

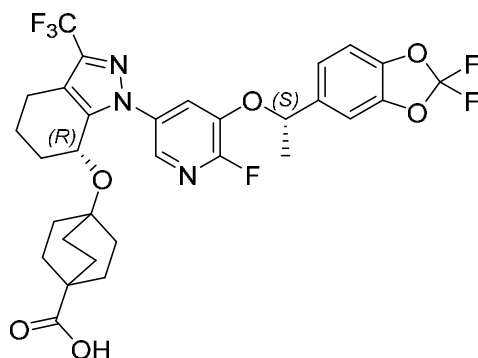
10 Ejemplos 59 y 60

Ácido 4-(((S)-1-(5-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-6-fluoropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (P1)



Ácido 4-(((R)-1-(5-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-6-fluoropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (P2)

15



[0248] Los compuestos del título se sintetizaron esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 55 y 56**.

P1: LC–MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,87 min, MS (ESI) m/z 654,1 [M+H]⁺.

20 ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH–d₄) δ 7,89 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,67 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 2,68 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J = 15,2, 7,8$ Hz, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 3H),

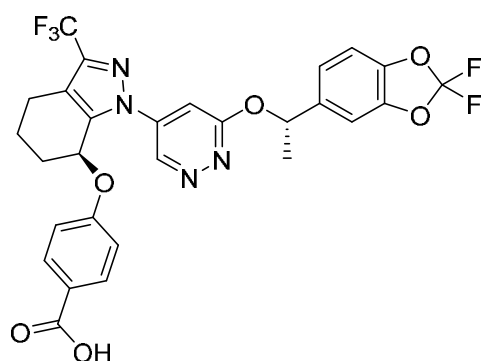
1,79–1,61 (m, 10H), 1,25–1,13 (m, 3H), 1,12–0,99 (m, 3H).

P2: LC–MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,86 min, MS (ESI) m/z 654,2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 7,86 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,60 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,70 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 2,59–2,40 (m, 1H), 1,97–1,85 (m, 2H), 1,81–1,64 (m, 11H), 1,16 (m, 3H), 1,04 (m, 3H).

Ejemplo 61

Ácido 4-(((S)-1-(6-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



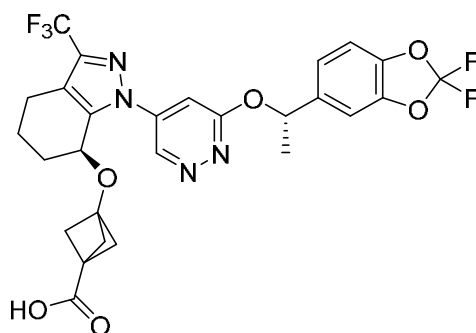
[0249] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 55 y 56**.

LC–MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,86 min, MS (ESI) m/z 605,0 $[M+H]^+$.

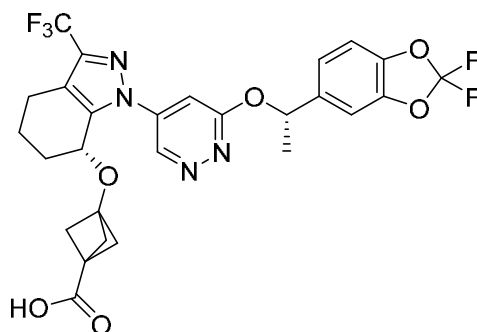
^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 9,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,17 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 2,73–2,56 (m, 1H), 2,37–2,23 (m, 1H), 2,07–1,93 (m, 3H), 1,52 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Ejemplos 62 y 63

Ácido 3-(((S)-1-(6-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (P1)



Ácido 3-(((R)-1-(6-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (P2)



[0250] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 55 y 56**.

P1: LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,85 min, MS (ESI) m/z 595,1[M+H]⁺.

SFC condición: IH 4,6×100 mm, 5 µm; rt = 1,96 min

- 5 ¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 9,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,43 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,00 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,84–2,68 (m, 1H), 2,64–2,50 (m, 1H), 2,31–2,12 (m, 7H), 2,02–1,78 (m, 3H), 1,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

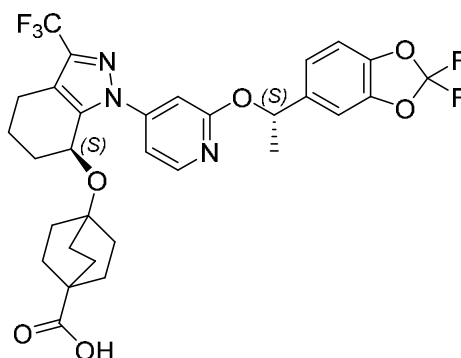
P2: LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,85 min, MS (ESI) m/z 595,1[M+H]⁺.

- 10 SFC condición: IH 4,6×100 mm, 5 µm; Tiempo de retención = 1,53 min

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 9,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,45 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,80–2,71 (m, 1H), 2,60–2,50 (m, 1H), 2,31–2,12 (m, 7H), 2,00–1,76 (m, 3H), 1,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

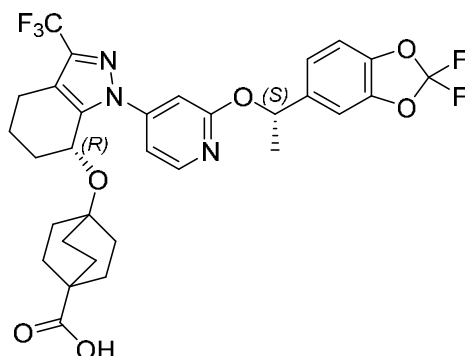
15 Ejemplos 64 y 65

Ácido 4-(((*S*)-1-(2-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etoxy)piridina-4-yl)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-7-yl)oxi)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



Ácido 4-(((*R*)-1-(2-((*S*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etoxy)piridina-4-yl)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-7-yl)oxi)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

- 20



[0251] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 55 y 56**.

P1: LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,93 min, MS (ESI) m/z 634,0 (M-H)⁺.

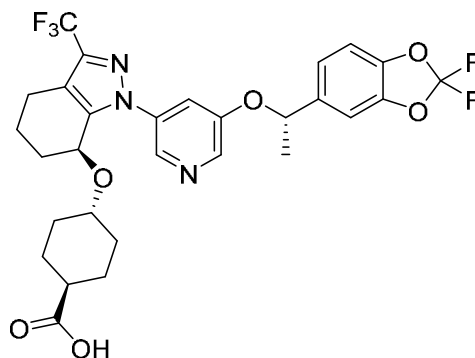
¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,20–7,14 (m, 2H), 6,26 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,10–4,96 (m, 1H), 2,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,53 (ddd, J = 15,8, 9,7, 5,8 Hz, 1H), 2,18–2,04 (m, 1H), 1,95 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,81 (t, J = 8,0 Hz, 8H), 1,65 (t, J = 11,5 Hz, 3H), 1,62–1,41 (m, 6H).

P2: LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,96 min, MS (ESI) m/z 634,0 (M-H)⁺.

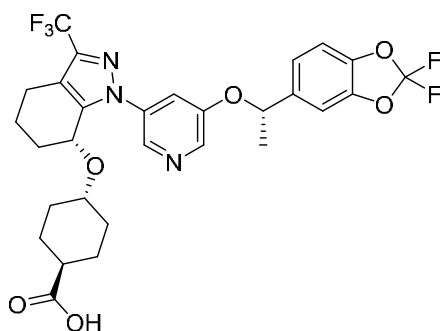
¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23–7,14 (m, 3H), 6,25 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 27,7 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,54 (dt, J = 22,3, 8,0 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,07–1,87 (m, 1H), 1,89–1,71 (m, 8H), 1,71–1,38 (m, 9H).

Ejemplos 66 y 67

Ácido *trans*-4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico (P1)



Ácido *trans*-4-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico (P2)



[0252] El compuesto del título se sintetizó esencialmente del mismo modo que **Ejemplos 55 y 56**.

P1: Método Quiral: Nombre de Columna: IH 4,6×100mm 5 µm. Solvente: MeOH [0,1%NH₃ 7M en MeOH)]; Tiempo de retención = 1,934 min; ee = 99,96%.

5 **LC–MS** (Método 4): Tiempo de retención = 1,88 min, MS (ESI) m/z 610,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH–d₄) δ 8,38 (s, 2H), 7,61 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,3Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,66 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,78 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,26–3,18 (m, 1H), 2,73 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,60–2,49 (m, 1H), 2,12–1,98 (m, 2H), 1,92–1,76 (m, 5H), 1,75–1,63 (m, 4H), 1,43–1,29 (m, 2H), 1,21 (qd, *J* = 13,1, 3,4 Hz, 1H), 1,11–0,99 (m, 1H), 0,57 (qd, *J* = 12,8, 3,6 Hz, 1H).

10

P2: Método Quiral: Nombre de Columna: IH 4,6×100mm 5 µm, Solvente: MeOH [0,1%NH₃ (7M en MeOH)]; Tiempo de retención = 2,344 min; ee = 99,12%.

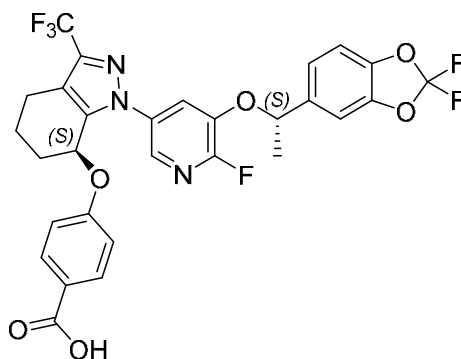
LC–MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,87 min, MS (ESI) m/z 610,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CH₃OH–d₄) δ 8,37 (d, *J* = 18,3 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,3Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,63 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,08–2,97 (m, 1H), 2,74 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,54 (ddd, *J* = 16,2, 10,2, 5,9 Hz, 1H), 2,10–2,02 (m, 2H), 1,92–1,64 (m, 9H), 1,32 (ddd, *J* = 15,4, 13,2, 3,3 Hz, 1H), 1,24–1,06 (m, 3H), 0,67 – 0,55 (m, 1H).

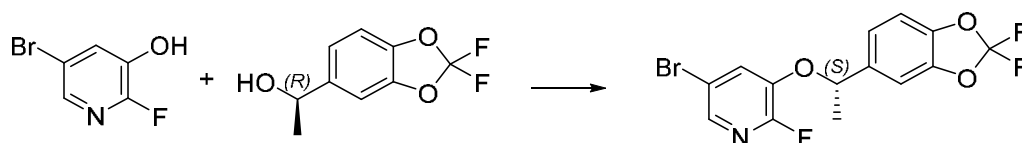
15

Ejemplo 68

20 **Ácido** 4–(((*S*)–1–(5–((*S*)–1–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)etoxy)–6–fluoropiridin–3–il)–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1H–indazol–7–il)oxi)benzoico



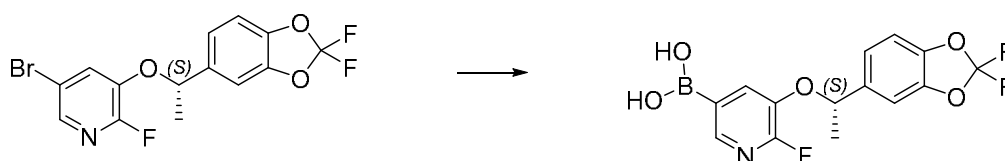
Paso 1. Síntesis de (S)-5-bromo-3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-2-fluoropiridina



[0253] A una solución de 5-bromo-2-fluoro-piridin-3-ol (700 mg, 3,65 mmol) y (1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**Intermediario C-1R**) (884 mg, 4,38 mmol) en THF (15 mL), se agregó PPh₃ (2869 mg, 10,9 mmol) y DIAD (0,87 mL, 5,47 mmol) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 15% rendimiento) para proporcionar el compuesto del título (1400 mg, 97 % rendimiento) como un aceite de color amarillo.

LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 1,88 min. MS (ESI) m/z 376/378,0 [M+H]⁺.

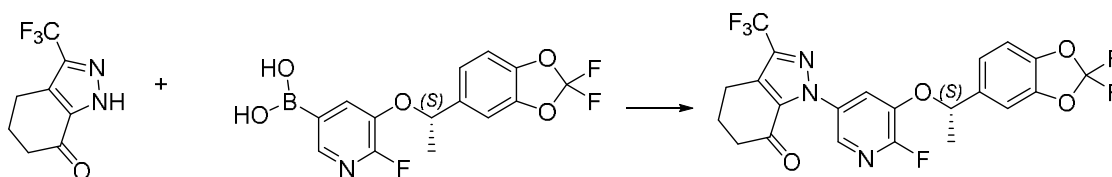
Paso 2. Síntesis de ácido (S)-[5-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-6-fluoropiridin-3-il]borónico



[0254] A una solución de 5-bromo-3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-fluoropiridina (1300 mg, 3,46 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó bis(pinacolato)diboro (1053 mg, 4,15 mmol), acetato de potasio (678 mg, 6,91 mmol), y Pd(dppf)₂Cl₂ (130 mg). La solución se agitó a 80 °C durante 8 h. La solución de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 12%) para proporcionar un producto crudo que luego se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título (1000 mg, 85%rendimiento) como un aceite de color amarillo.

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 1,95 min. MS (ESI) m/z 342,0 [M+H]⁺.

Paso 3. Síntesis de (S)-1-(5-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-6-fluoropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahydro-7H-indazol-7-ona

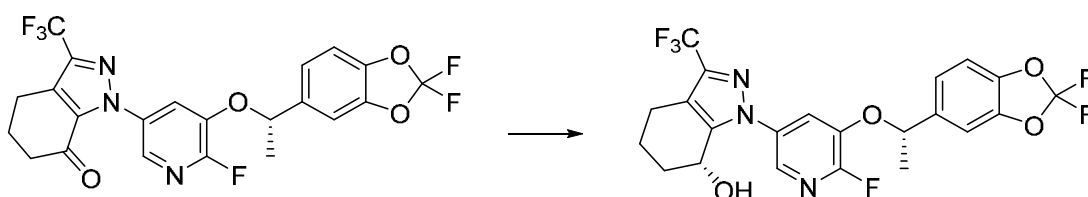


[0255] A una solución de ácido [5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]borónico (550 mg, 1,61 mmol) en DCE (15 mL) se agregó 3-(trifluorometil)-1,4,5,6-

tetrahidroindazol-7-ona (Intermediario **D-1**) (329 mg, 1,61 mmol), acetato de cobre (II) (146 mg, 0,806 mmol), y trietilamina (0,25 mL, 1,77 mmol). La solución se agitó a ta durante 8 h. La solución de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (NH₄HCO₃ modificado) para proporcionar el producto crudo que luego se purificó mediante SFC para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 56% rendimiento) como un aceite de color marrón.

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 2,34 min. MS (ESI) m/z 500,1[M+H]⁺.

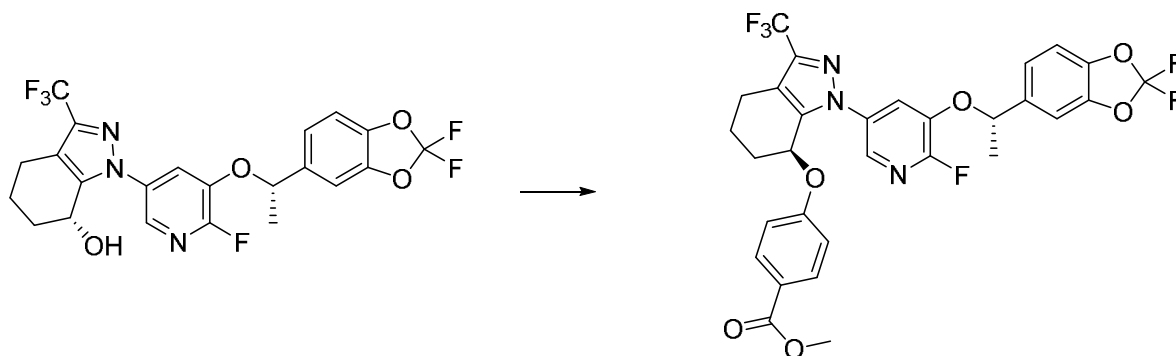
Paso 4. Síntesis de R-1-(5-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-6-fluoropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol



[0256] A una solución de 1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (70 mg, 0,140 mmol) y bis(dicloro(η⁶-p-cimeno)rutenio) (1R,2R)-N-p-toluenesulfonil-1,2-difeniletilediamina (5 mg) en IPA (5 mL) bajo N₂, y luego se agregó trietilamina (0,30 mL, 2,15 mmol) y ácido fórmico (0,20 mL, 5,21 mmol) mientras la temperatura se mantuvo debajo de 45 °C bajo N₂. La solución se agitó a 45 °C durante 4 h. La solución de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 20%) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 86% rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,05 min. MS (ESI) m/z 501,8 [M+H]⁺.

Paso 5. Síntesis de metil 4-(((S)-1-(5-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-6-fluoropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato

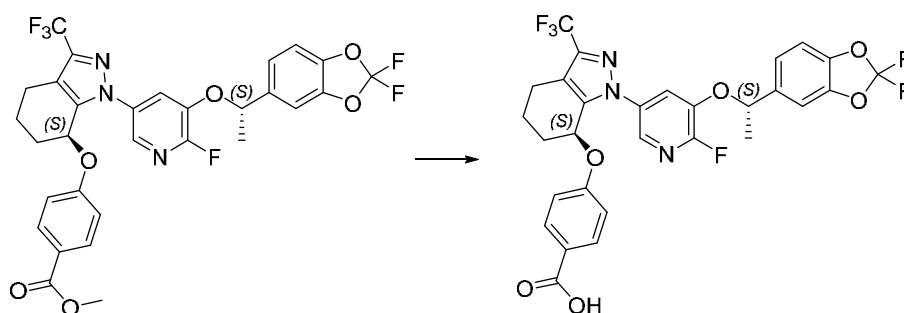


[0257] A una solución de (7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (60 mg, 0,120 mmol) y metil 4-

hidroxibenzoato (22 mg, 0,144 mmol) en THF (5mL) a 0 °C se agregaron trifenilfosfina (63 mg, 0,239 mmol) y dietil azodicarboxilato (0,028 mL, 0,180 mmol). La solución se agitó a ta durante 1 h. La solución de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (NH₄HCO₃ modificado) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 53% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,60 min. MS (ESI) m/z 452,1 [M-185+H]⁺.

Paso 6. Síntesis de ácido 4-(((S)-1-(5-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-6-fluoropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



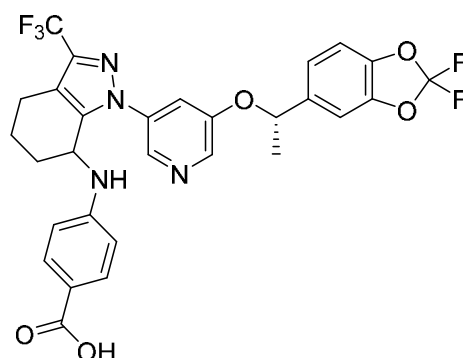
[0258] A una solución de metil 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato (40 mg, 0,0629 mmol) en THF (5 mL) y agua (1 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (13 mg, 0,315 mmol). La solución se agitó a ta durante 8 h. A la solución de reacción se agregó agua (10 mL). El pH se ajustó a 5 con HCl (2 M) acuoso y luego se extrajo con etil acetato (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, concentraron, y purificaron mediante prep-HPLC (NH₄HCO₃ modificador) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 63% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,79 min. MS (ESI) m/z 620,0 [M-H]⁺.

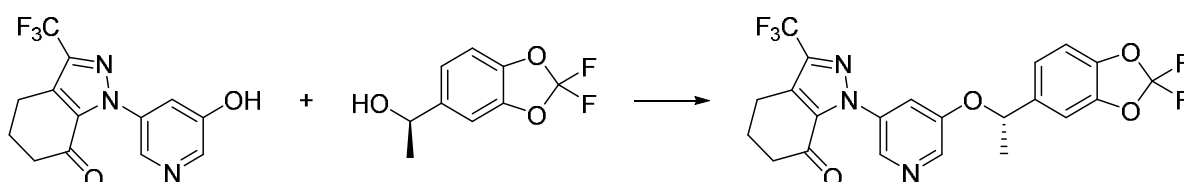
¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,15 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,61 (ddd, J = 16,2, 10,4, 5,9 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,13-1,80 (m, 3H), 1,47 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 69

Ácido 4-[[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico



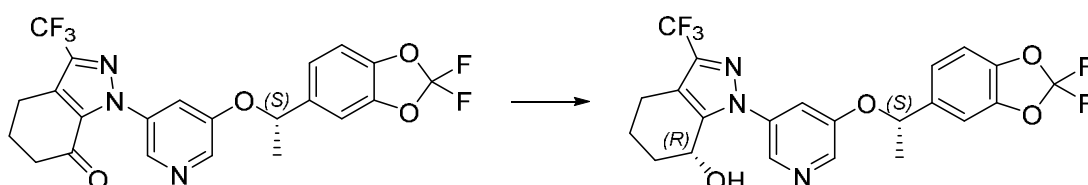
Paso 1. Síntesis de 1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona



- 5 **[0259]** A una solución de 1-(5-hidroxi-3-piridil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (Intermediario **D-5**) (2,90 g, 9,76 mmol) en THF anhidro (20 mL) se agregó (1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etanol (**Intermediario C-1R**) (2,37 g, 11,7 mmol) y trifenilfosfina (3,84 g, 14,6 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación. A esta solución se agregó por goteo dietil azodicarboxilato (2,3 mL, 14,6 mmol) durante un período de 10 min y la reacción se
- 10 monitoreó mediante LC-MS. Después de finalizar, la solución de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃, 10-100% ACN) para brindar el producto crudo (3,2 g ee = 75,88%). El producto crudo se separó mediante HPLC quiral (IG 20×250 mm, 10 μm) para brindar el compuesto del título (2,70 g, 57% rendimiento) como un sólido de color blanco. Método Quiral: Nombre de Columna: IG 4,6×100mm 5 μm. Solvente:
- 15 MeOH [0,2% NH₃ (7M en MeOH)]; Tiempo de retención = 1,632 min; ee = 99,88%.

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 2,29 min. MS (ESI) m/z 482,1 [M+H]⁺.

Paso 2. Síntesis de (7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol



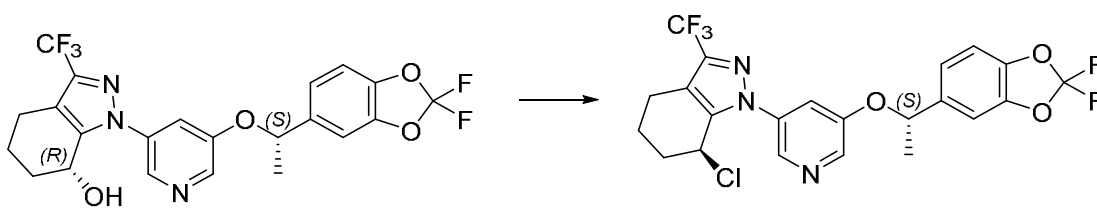
- 20 **[0260]** A una solución de 1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (2,50 g, 5,19 mmol) en IPA (25 mL) se agregó trietilamina (1,5 mL, 10,8 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(R,R)-Ts-DPEN] (CAS No.: 192139-

92–7) (33 mg, 0,0519 mmol) a 0 °C, la solución se agitó a esta temperatura durante 10 min bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se agregó por goteo ácido fórmico (1,0 mL, 26,1 mmol) lentamente. Luego la solución se agitó a 45°C durante 8 h. La reacción se monitoreó mediante LC–MS. Después de finalizar, la solución se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera y secaron sobre Na₂SO₄. La solución orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (PE : EA = 1:1) para brindar el compuesto del título (2,50 g, 99,58 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

Método Quiral: Nombre de Columna: AD–H 4,6×100mm 5 µm. Solvente: MeOH [0,2%NH₃ (7M en MeOH)]; Tiempo de retención = 1,6 min; ee = 100%.

LC–MS (Método 3): Tiempo de retención = 1,87 min. MS (ESI) m/z 484,1 [M+H]⁺.

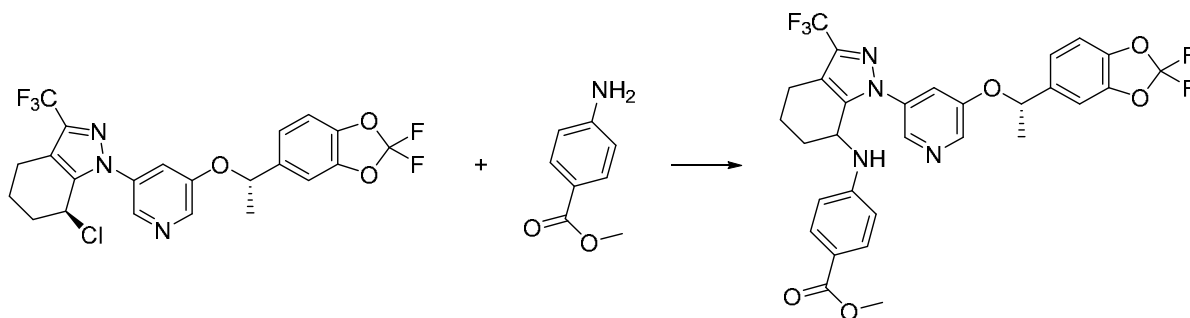
Paso 3. Síntesis de (7S)–7–cloro–1–[5–[(1S)–1–(2,2–difluoro–1,3–benzodioxol–5–il)etoxi]–3–piridil]–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidroindazol



[0261] A una solución de (7R)–1–[5–[(1S)–1–(2,2–difluoro–1,3–benzodioxol–5–il)etoxi]–3–piridil]–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidroindazol–7–ol (1,50 g, 3,10 mmol) y trietilamina (1,3 mL, 9,31 mmol) en DCM (50 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,48 mL, 6,21 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a ta durante 4 h. Luego la solución se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con salmuera, y secaron sobre Na₂SO₄. La solución orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (PE : EA = 5:1) para brindar el compuesto del título (1,50 g, 96% rendimiento) como un aceite incoloro.

LC–MS (Método 3): Tiempo de retención = 1,98 min. MS (ESI) m/z 502,1 [M+H]⁺.

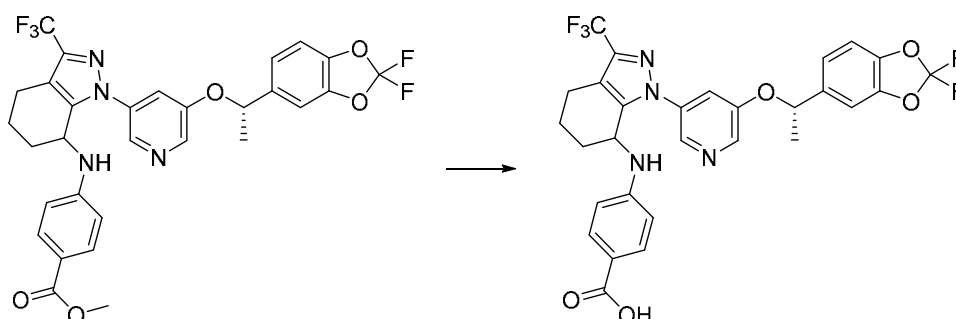
Paso 4. Síntesis de metil 4–[[1–[5–[(1S)–1–(2,2–difluoro–1,3–benzodioxol–5–il)etoxi]–3–piridil]–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidroindazol–7–il]amino]benzoato



[0262] A una solución de (7S)-7-cloro-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol (150 mg, 0,299 mmol) y metil 4-aminobenzoato (54 mg, 0,359 mmol) en DMF (2 mL) se agregó carbonato de potasio (207 mg, 1,49 mmol) y yoduro de potasio (25 mg, 0,149 mmol). La solución se agitó a 60 °C durante 30 min. La solución de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% ACN) para brindar el compuesto del título (80 mg, 43% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC–MS (Método 3): Tiempo de retención = 1,95 min. MS (ESI) m/z 617,2 [M+H]⁺.

Paso 5. Síntesis de ácido 4-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico



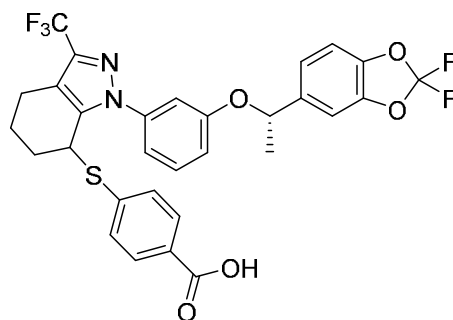
[0263] A una solución de metil 4-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoato (50 mg, 0,0811 mmol) en metanol (1,5 mL) y THF (1,5 mL) se agregó hidróxido de sodio acuoso (1,2 mL, 2,4 mmol, 2 M) a 0 °C. Luego la solución de reacción se agitó a ta durante 5 h. La reacción se monitoreó mediante LC–MS. Después de finalizar la reacción, la solución se ajustó a pH 5–6 agregando ácido cítrico. Luego la solución se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con etil acetato (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera y secaron sobre Na₂SO₄. La solución orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% ACN) para brindar el compuesto del título (29 mg, 60% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC–MS (Método 3): Tiempo de retención = 1,82 min, MS (ESI) m/z 603,1 [M+H]⁺.

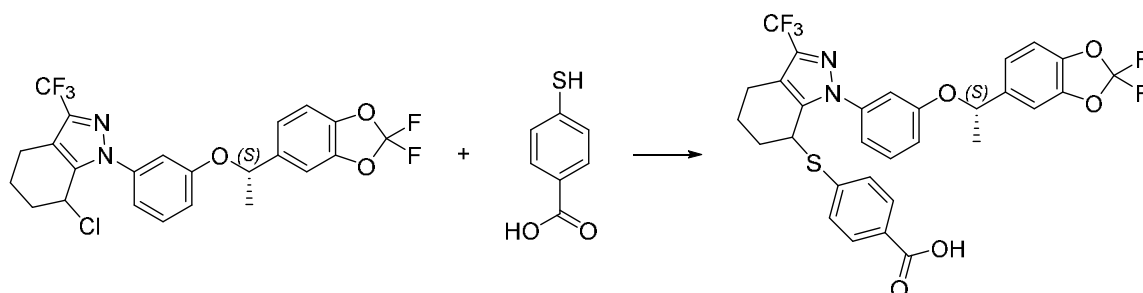
¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,36 (dd, J = 28,5, 1,9 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 25,1, 2,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 23,9, 8,7 Hz, 2H), 7,67 (dt, J = 22,0, 2,3 Hz, 1H), 7,17–7,03 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 17,9, 8,8 Hz, 2H), 5,15 (dq, J = 43, 6 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 45, 3,5 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,44 (dd, J = 22,1, 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 70

Ácido 4-((1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)tio)benzoico



Paso 1. Síntesis de ácido 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfonil]benzoico



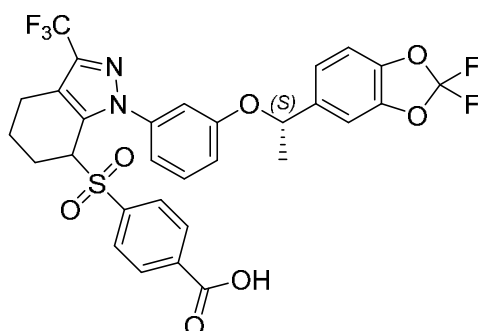
- 5 **[0264]** A una solución de 7-cloro-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol (del Intermediario del Paso 3b, **Ejemplos 37 y 38**) (150 mg, 0,299 mmol) y ácido 4-mercaptobenzoico (55 mg, 0,359 mmol) en DMF (2 mL) se agregó carbonato de potasio (207 mg, 1,50 mmol) y yoduro de potasio (25 mg, 0,150 mmol). La solución se agitó a 60 °C durante 30 min. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% ACN) para brindar el compuesto del título (150 mg, 81% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC–MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,96 min, MS (ESI) m/z 619,1 [M+H]⁺.

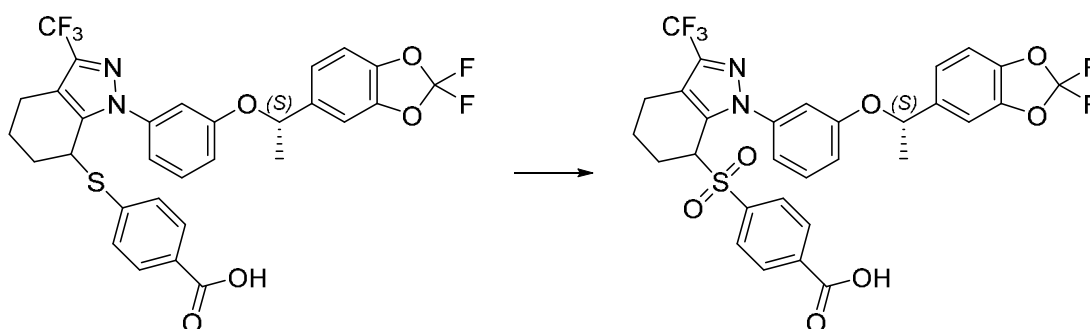
- 15 ¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 7,83–7,75 (m, 2H), 7,33 (td, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,18–6,97 (m, 7H), 5,43 (dq, J = 22,0, 6,4 Hz, 1H), 4,51 (m 1H), 2,77 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,60–2,50 (m, 1H), 2,13–2,00 (m, 3H), 1,96–1,87 (m, 1H), 1,57 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 71

Ácido 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxy]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfonil]benzoico



Paso 1. Síntesis de ácido 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfonil]benzoico



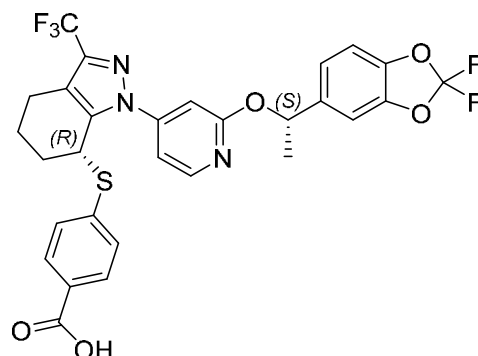
- 5 A una solución de ácido 4-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfanil]benzoico (**Ejemplo 70**) (60 mg, 0,0970 mmol) en DCM (3 mL) se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (33 mg, 0,194 mmol). La solución se agitó a ta durante 4 h. La reacción se monitoreó mediante LC-MS. Después de finalizar la reacción, la solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH_4HCO_3 en agua, 10–100% ACN) para brindar el compuesto del título (26 mg, 41,0 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,87 min. MS (ESI) m/z 651,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

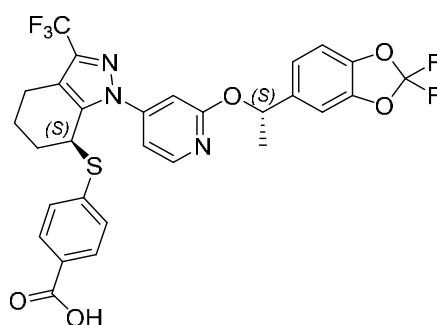
- ^1H NMR (500 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 – 7,10 (m, 5H), 6,95 – 6,70 (m, 3H), 5,45 (dq, J = 37,2, 6,3 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 3,6 Hz, 0,46H), 4,58 (d, J = 3,8 Hz, 0,55H), 2,82 (dd, J = 16,7, 6,2 Hz, 1H), 2,71–2,55 (m, 2H), 2,38–2,24 (m, 1H), 2,16–2,01 (m, 1H), 1,98–1,87 (m, 1H), 1,62 (dd, J = 12,1, 6,4 Hz, 3H).

Ejemplos 72 y 73

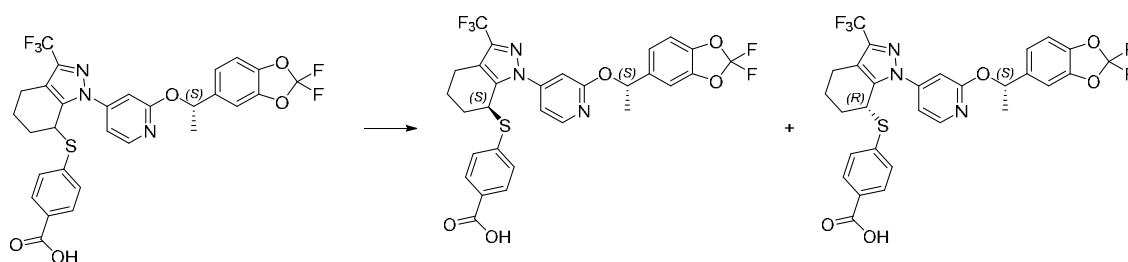
Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfanil]benzoico



Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfanil]benzoico



- 5 **Paso 1. Síntesis de ácido 4-(((S)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)tio)benzoico y ácido 4-(((R)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)tio)benzoico**



- 10 **[0265] Ejemplo 71** se separó mediante SFC to los compuestos del título con la primera fracción designada como **P1** (27,1 mg, 12 % rendimiento; un sólido de color blanco) y la segunda fracción como **P2** (26,9 mg, 13%; un sólido de color blanco).

P1: LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,88 min, MS (ESI) m/z = 618,0(M-H)⁺.

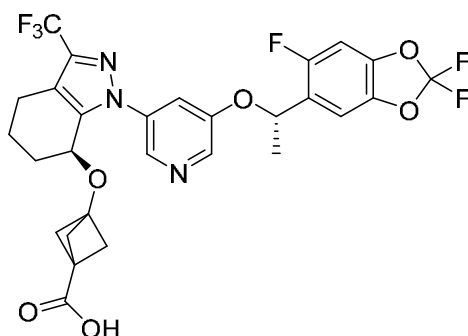
- ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8,19–8,07 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30–7,17 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,80 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 16,4, 10,2 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

P2: LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 1,87 min, MS (ESI) m/z = 618,0(M-H)⁺.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29–7,19 (m, 3H), 7,20–7,04 (m, 2H), 6,13 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 2,68–2,50 (m, 1H), 2,26–2,02 (m, 3H), 1,95 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

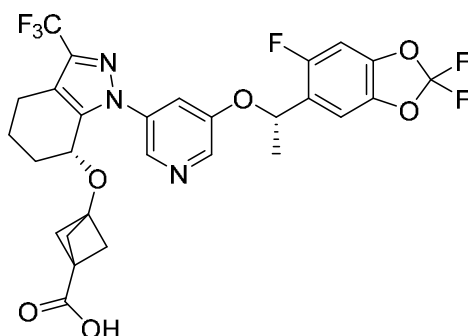
5 Ejemplo 74 (P1 y P2)

Ácido 3-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

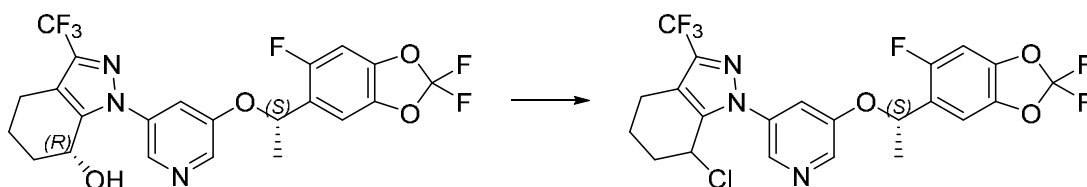


Ácido 3-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

10



Paso 1. Síntesis de 7-cloro-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol

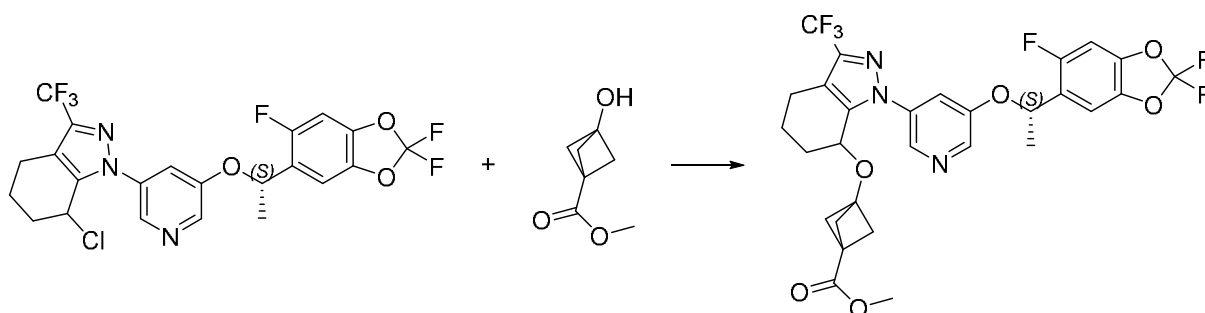


15 A una solución de (7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (sintetizado de modo similar al **Ejemplo 36**, paso 2) (300 mg, 0,598 mmol) y trietilamina (0,25 mL, 1,80 mmol) en DCM (15 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,061 mL, 0,778 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 4 h. Luego la mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las fases orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4 , y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (PE : EA = 5 : 1) para brindar 7-cloro-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol (300 mg, 0,577 mmol, 96,4 % rendimiento) como un aceite incoloro.

5 LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,36 min. MS (ESI) m/z 520,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

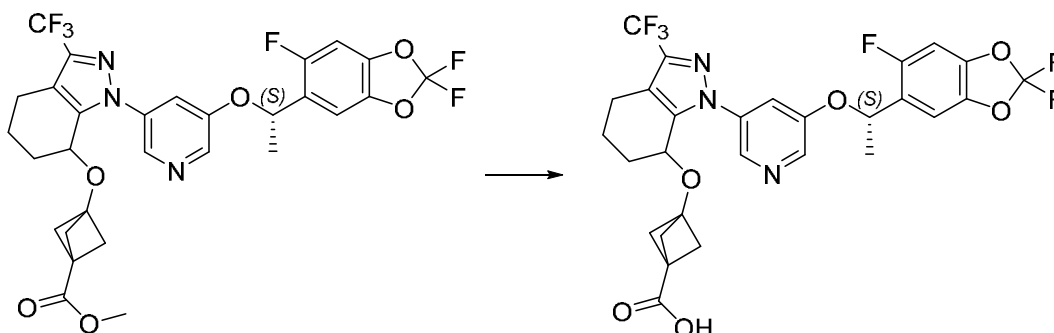
Paso 2. Síntesis de metil 3-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



A una solución de metil 3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (66 mg, 0,462 mmol) en 2,6-di-ter-butilpiridina seca (177 mg, 0,923 mmol) se agregó trifluorometanosulfonato de plata (198 mg, 0,769 mmol) a 0 °C, seguido por (7S)-7-cloro-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol (160 mg, 0,308 mmol) por goteo. La reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Et_3N se agregaron para mantener las condiciones básicas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH_4HCO_3 en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar metil 3-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (120 mg, 0,192 mmol, 62,3 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,38 min. MS (ESI) m/z 626,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 *Paso 3. Síntesis de ácido 3-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico*



A una solución de metil 3-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-

(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (120 mg, 0,192 mmol) en metanol (1,5 mL) y THF (1,5 mL) se agregó hidróxido de sodio (2,9 mL, 5,76 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5–6 mediante la adición de ácido cítrico. Luego la mezcla se

5 diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con etil acetato (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar ácido

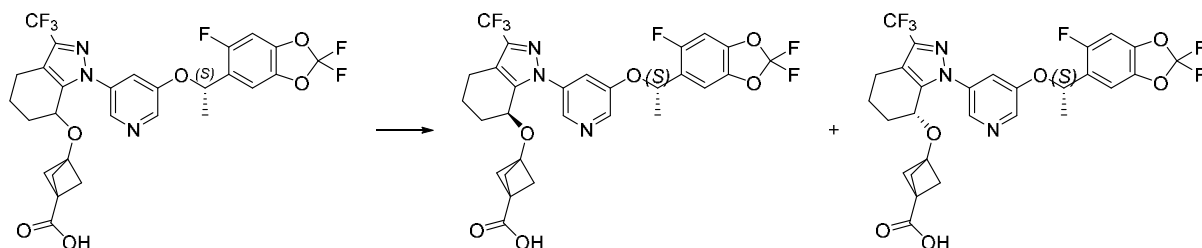
3-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (100 mg,

10 0,164 mmol, 85,2 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,22 min. MS (ESI) m/z 612,0 [M+H]⁺.

Paso 4. Síntesis de ácido 3-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (P1)

y ácido 3-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (P2)



El crudo de ácido 3-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (100 mg,

0,164 mmol) se separó mediante SFC quiral para brindar ácido 3-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-

20 il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (27 mg, 0,0429 mmol, 26,2 % rendimiento) (**P1**) (ee:100%) como un sólido de color blanco y ácido 3-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-

il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (26 mg, 0,0413 mmol, 25,2 % rendimiento) (**P2**) (ee: 95,9

25 %) como un sólido de color blanco.

Condiciones de Prep Quiral en SFC:

Instrumento: SFC-150 (Waters)

Columna: IG 20*250 mm, 10 µm

Temperatura de Columna: 35 °C

30 Fase móvil: CO₂/EtOH : n-Hexano = 1:1 (0,2% Metanol Amoníaco (7M)) = 80/20

Tasa de Flujo: 100 g/min

Contrapresión : 100 bar

Longitud de onda de detección: 214 nm

Tiempo de ciclo: 6 min

Solución de muestra: 100 mg disuelto en 30 ml Metanol

5 Volumen de inyección: 0,6 ml

P1: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,72 min. MS (ESI) m/z 612,0 [M+H]⁺.

Método Quiral: Nombre de Columna: IG 4,6*100mm 3,5um Solvente: EtOH : n-Hexano = 1:1 [0,2%NH₃(7M en MeOH)]; Hallado en 2,236 min; ee:100%

10 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,40 (dd, *J* = 11,0, 1,9 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,92 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 2,77 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,63–2,50 (m, 1H), 2,12–2,02 (m, 4H), 1,99–1,79 (m, 6H), 1,73 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

P2: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,72 min, MS (ESI) m/z 612,0 [M+H]⁺.

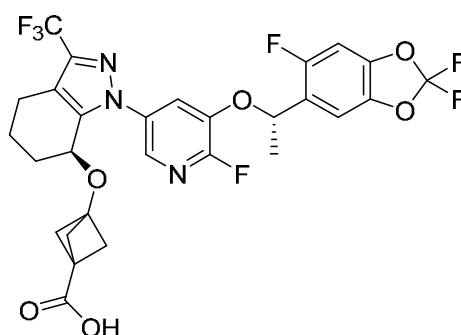
Método Quiral: Nombre de Columna: IG 4,6*100mm 3,5um Solvente: EtOH : n-Hexano = 1:1 [0,2%NH₃(7M en MeOH)]; Hallado en 2,931 min; ee:95,88%

15 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,40 (dd, *J* = 15,4, 2,0 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,92 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 2,77 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,63–2,49 (m, 1H), 2,12–2,01 (m, 4H), 1,99–1,79 (m, 6H), 1,73 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

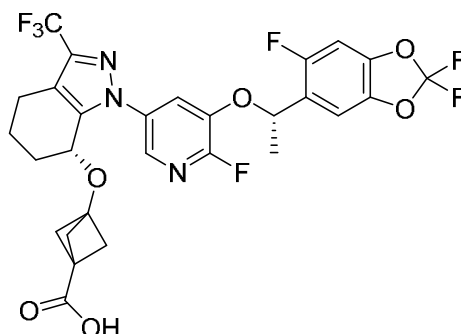
Ejemplo 75 a Ejemplo 84 se sintetizaron de acuerdo con los protocolos que se describen en la síntesis de **Ejemplo 74**:

20 **Ejemplo 75 (P1 y P2)**

Ácido 3-[[[(7S)-1-[6-fluoro-5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



25 **Ácido 3-[[[(7R)-1-[6-fluoro-5-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico**



P1: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,75 min, MS (ESI) m/z 630,0 $[M+H]^+$.

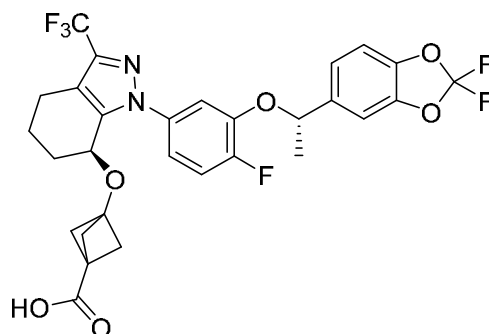
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,96 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,85 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,48 (dd, J = 15,9, 8,9 Hz, 1H), 2,06–1,89 (m, 4H), 1,83 (d, J = 9,3 Hz, 6H), 1,68 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

P2: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,75 min, MS (ESI) m/z 630,0 $[M+H]^+$.

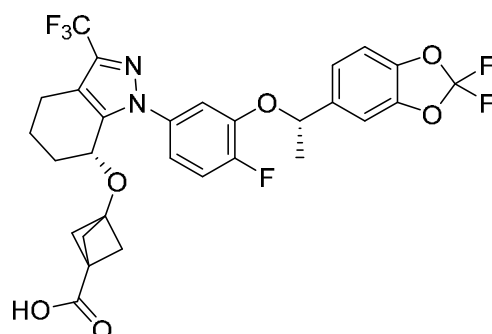
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,97 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,84 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,58–2,42 (m, 1H), 2,05–1,93 (m, 4H), 1,91–1,75 (m, 6H), 1,68 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 76 (P1 y P2)

Ácido 3-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



Ácido 3-[[[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



P1: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,74 min, MS (ESI) m/z 611,1 [M+H]⁺.

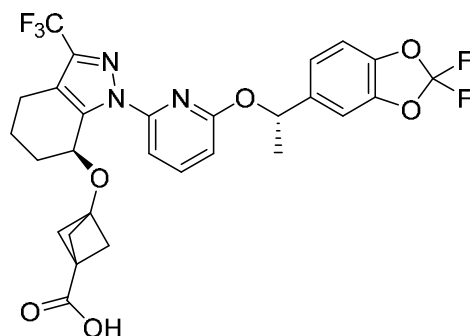
¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, *J* = 8,3, 7,2, 5,1 Hz, 2H), 7,19–7,13 (m, 2H), 7,07 (ddd, *J* = 8,6, 3,8, 2,5 Hz, 1H), 5,53 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,48 (ddd, *J* = 16,4, 9,9, 6,5 Hz, 1H), 2,05–1,94 (m, 1H), 1,90–1,69 (m, 9H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

P2: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,74 min, MS (ESI) m/z 611,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,34–7,15 (m, 4H), 7,15–7,01 (m, 2H), 5,56 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,70 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,56–2,42 (m, 1H), 2,06–1,96 (m, 1H), 1,81 (m, 9H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

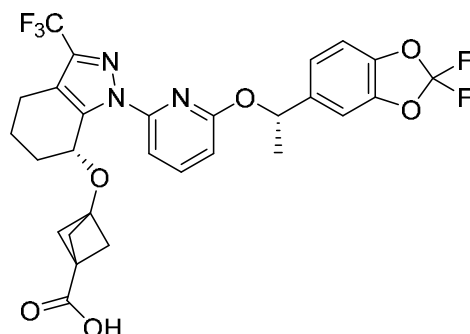
Ejemplo 77 (P1 y P2)

Ácido 3-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



y

ácido 3-[[[(7R)-1-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



P1: LC–Masa (Método 2): Tiempo de retención = 1,76 min, MS (ESI, neg,) m/z 592,0 [M–H]⁺.

Método Quiral: Nombre de Columna: OD 4,6 x100 mm 3 µm; Solvente: MeOH [0,2% NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 2,697 min; ee:100%

- 5 ¹H NMR (400 MHz, MeOH–d₄–d₄) δ 7,95–7,85 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 2,74 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,62–2,46 (m, 1H), 1,96–1,77 (m, 4H), 1,67–1,57 (m, 6H), 1,52 (m, 3H).

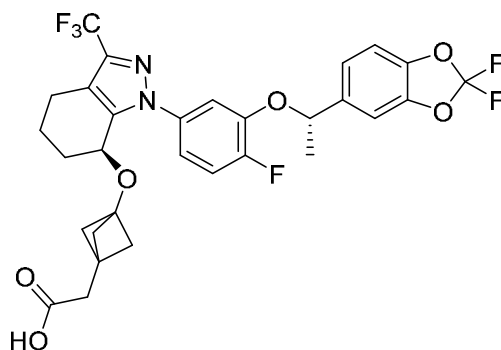
P2: LC–Masa (Método 2): Tiempo de retención = 1,76 min, MS (ESI, neg,) m/z 592,0 [M–H]⁺.

- 10 Método Quiral: Nombre de Columna: OD 4,6 x 100 mm; 3 µm, Solvente: MeOH [0,2% NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 3,481 min; ee:98,78%

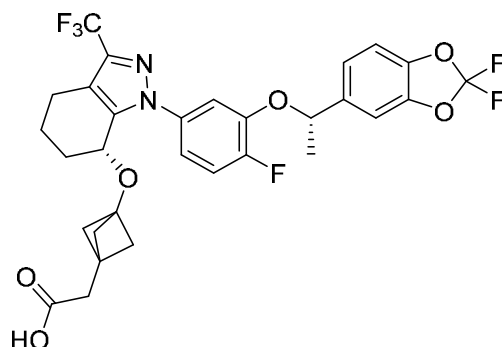
- ¹H NMR (400 MHz, MeOH–d₄) δ 7,86 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,23–7,13 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,13 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,47 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,63–2,49 (m, 1H), 2,15–2,07 (m, 1H), 2,04–1,80 (m, 10H), 1,69 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 78 (P1 y P2)

Ácido 2–[3–[[[(7S)–1–[3–[(1S)–1–(2,2–difluoro–1,3–benzodioxol–5–il)etoxi]–4–fluoro–fenil]–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidroindazol–7–il]oxi]–1–biciclo[1.1.1]pentanil]acético



- 20 **Ácido 2–[3–[[[(7R)–1–[3–[(1S)–1–(2,2–difluoro–1,3–benzodioxol–5–il)etoxi]–4–fluoro–fenil]–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidroindazol–7–il]oxi]–1–biciclo[1.1.1]pentanil]acético**



P1: LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,82 min, MS (ESI) m/z 625,0 $[M+H]^+$.

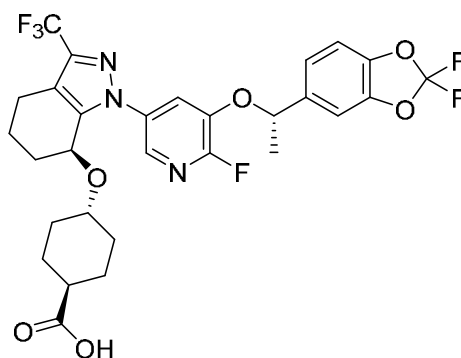
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30–7,22 (m, 2H), 7,21–7,14 (m, 2H), 7,08 (ddd, J = 8,6, 3,8, 2,5 Hz, 1H), 5,54 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,55–2,47 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,03 (dd, J = 9,3, 5,9 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 14,2, 10,8 Hz, 2H), 1,71–1,63 (m, 4H), 1,61 (dd, J = 9,3, 1,0 Hz, 3H), 1,54–1,45 (m, 3H).

P2: LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,82 min, MS (ESI) m/z 625,0 $[M+H]^+$.

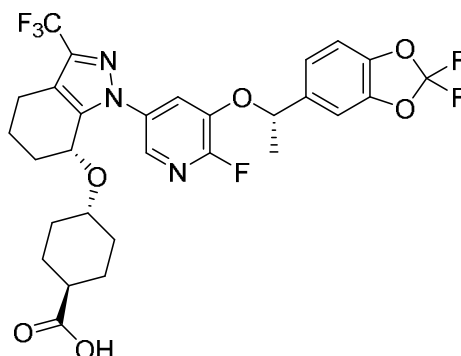
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7,33–7,21 (m, 3H), 7,20–7,13 (m, 2H), 7,10 (ddd, J = 8,6, 3,9, 2,5 Hz, 1H), 5,57 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,56–2,48 (m, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,04 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,93–1,68 (m, 3H), 1,68–1,59 (m, 6H), 1,58–1,51 (m, 3H).

Ejemplo 79 (P1 y P2)

Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico



Ácido 4-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico



P1: LCMS (Método 1): LC tiempo de retención = 1,80 min, MS (ESI): m/z 628,0 $[M+H]^+$.

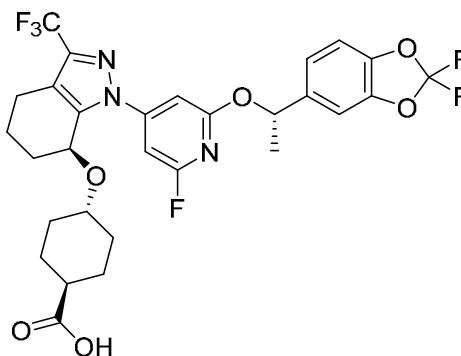
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,97 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30–7,24 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,66 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,22–3,10 (m, 1H), 2,72 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,60–2,44 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,91–1,74 (m, 5H), 1,70 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 1,41–1,10 (m, 3H), 0,93 (ddd, J = 16,5, 13,0, 3,7 Hz, 1H), 0,41 (m, 1H).

P2: LCMS (Método 1): LC tiempo de retención = 1,80 min, MS (ESI): m/z 628,0 $[M+H]^+$.

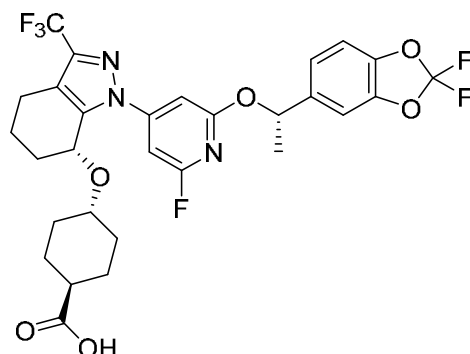
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,92 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,61 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 14,5, 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,52 (ddd, J = 16,2, 9,9, 6,0 Hz, 1H), 2,08–1,95 (m, 2H), 1,93–1,77 (m, 3H), 1,72 (dd, J = 13,2, 4,9 Hz, 6H), 1,39–1,00 (m, 4H), 0,53 (ddd, J = 23,2, 12,8, 3,7 Hz, 1H).

Ejemplo 80 (P1 y P2)

Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico (P1)



Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-il]oxi]ciclohexanocarboxílico (P2)



P1: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,96 min, MS (ESI) m/z 628,1 $[M+H]^+$.

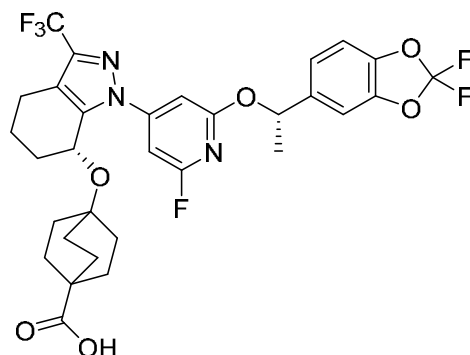
1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,14 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,86–4,85 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,74 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 2,60–2,47 (m, 1H), 2,28–2,07 (m, 2H), 2,01–1,77 (m, 6H), 1,66 (m, 4H), 1,39 (m, 3H), 1,13 (m, 1H).

P2: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,96 min, MS (ESI) m/z 628,1 $[M+H]^+$.

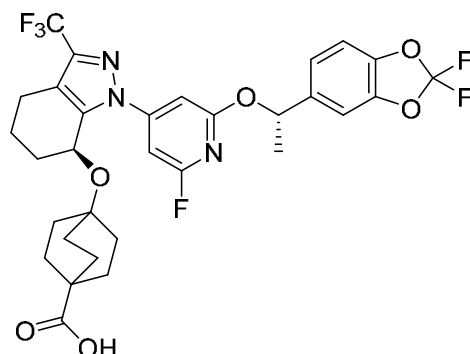
1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7,32 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 12,1, 4,6$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,12 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,50 (td, $J = 10,5, 5,2$ Hz, 1H), 2,73 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,29–2,06 (m, 2H), 2,02–1,78 (m, 6H), 1,66 (m, 4H), 1,49–1,22 (m, 3H), 1,13 (m, 1H).

Ejemplo 81 (P1 y P2)

Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



P1: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,01 min, MS (ESI) m/z 652,0 $[M-H]^+$.

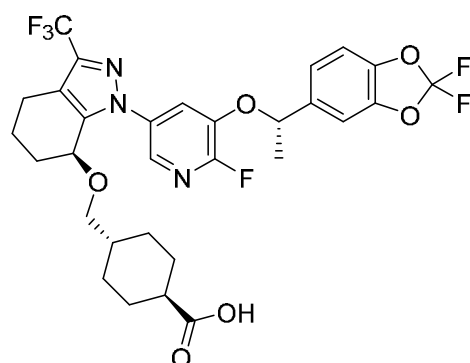
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7,34 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 14,4, 4,7 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,17 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,60–2,46 (m, 1H), 2,10 (dd, J = 12,4, 5,6 Hz, 1H), 2,02–1,90 (m, 1H), 1,81 (m, 8H), 1,70–1,56 (m, 9H).

P2: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,02 min, MS (ESI) m/z 652,0 $[M-H]^+$.

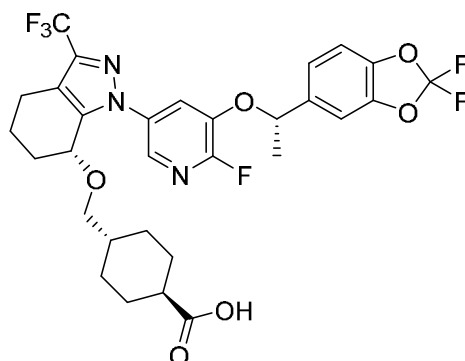
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,17 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,62–2,44 (m, 1H), 2,08 (dd, J = 12,3, 5,6 Hz, 1H), 1,99–1,75 (m, 9H), 1,62 (m, 9H).

Ejemplo 82 (P1 y P2)

Ácido 4-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oximetil]ciclohexanocarboxílico



Ácido 4-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-6-fluoro-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oximetil]ciclohexanocarboxílico



P1: LCMS (Método2): LC tiempo de retención 1,87, MS (ESI): m/z 642 [M+H]⁺.

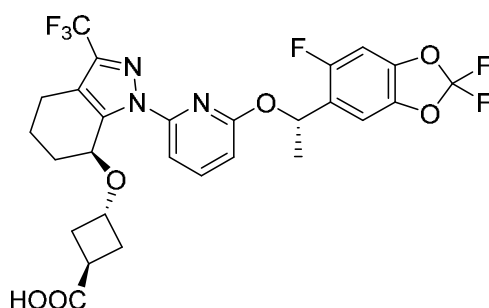
¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,25 (dt, *J* = 18,0, 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,64 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,31 (dd, *J* = 3,3, 1,6 Hz, 1H), 3,04–2,89 (m, 1H), 2,72 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,60–2,47 (m, 1H), 2,07 (ddd, *J* = 12,2, 7,9, 3,6 Hz, 2H), 1,79 (ddd, *J* = 22,4, 14,7, 7,2 Hz, 5H), 1,67 (t, *J* = 12,2 Hz, 3H), 1,49 (dd, *J* = 34,1, 12,8 Hz, 2H), 1,36–1,16 (m, 3H), 0,87–0,67 (m, 2H).

P2: LCMS (Método2): LC tiempo de retención = 1,87, MS (ESI): m/z 642 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,89 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,61 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,12 (dd, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,77–2,61 (m, 1H), 2,59–2,44 (m, 1H), 2,38 (dd, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 1H), 2,13–1,97 (m, 2H), 1,92–1,62 (m, 8H), 1,48–1,37 (m, 1H), 1,37–1,17 (m, 3H), 1,16–1,02 (m, 1H), 0,76–0,50 (m, 2H).

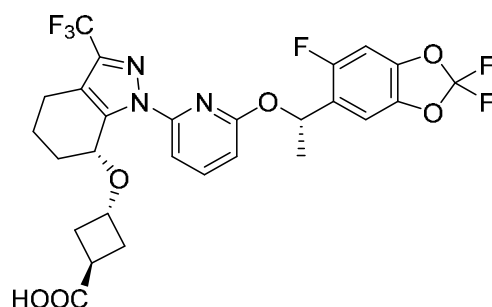
Ejemplo 83 (P1 y P2)

Ácido 3-[[[(7S)-1-[6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclobutanocarboxílico (P1)



y

Ácido 3-[[[(7R)-1-[6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclobutanocarboxílico (P2)



P1: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,92 min,: hallar pico 600,0 [M+H]⁺.

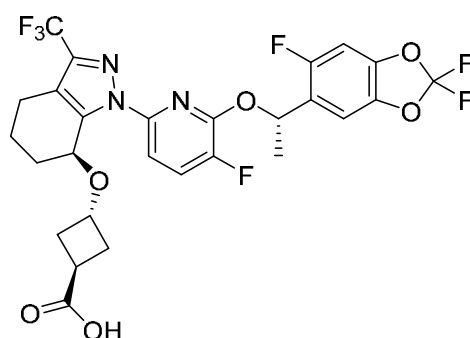
¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,96–7,82 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,24 (dt, *J* = 16,1, 7,9 Hz, 2H), 6,96 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 6,22 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,79 – 3,59 (m, 1H), 2,72 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,53 (dt, *J* = 9,7, 6,2 Hz, 2H), 2,04 (dq, *J* = 7,6, 4,1 Hz, 1H), 1,91 (ddd, *J* = 11,8, 9,7, 4,0 Hz, 3H), 1,82–1,53 (m, 6H), 1,38–1,12 (m, 1H).

P2: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,92 min,: hallar pico 600,0 [M+H]⁺.

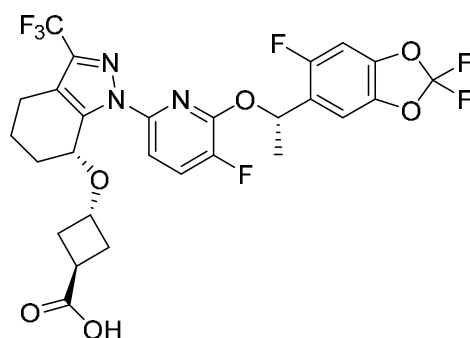
¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,86 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35–7,19 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,34 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,41–4,26 (m, 1H), 2,81–2,60 (m, 2H), 2,60–2,33 (m, 2H), 2,24–1,99 (m, 3H), 1,99–1,60 (m, 7H).

Ejemplo 84 (P1 y P2)

Ácido 3-[[[(7S)-1-[5-fluoro-6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclobutanocarboxílico (P1)



Ácido 3-[[[(7R)-1-[5-fluoro-6-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]ciclobutanocarboxílico (P2)



P1: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,96 min, MS (ESI) m/z 616,2 [M-H]⁻.

Método Quiral: Nombre de Columna: (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3,5 µm.

Solvente: MeOH [1% NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 1,527min; ee: 100%

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,77 (dd, *J* = 9,3, 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 12,6, 5,8 Hz, 2H), 6,29 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,63 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,78–2,65 (m, 1H), 2,61–2,47 (m, 2H), 2,03 (dq, *J* = 7,6, 4,1 Hz, 1H), 1,93–1,82 (m, 3H), 1,81–1,63 (m, 6H), 1,37–1,27 (m, 1H).

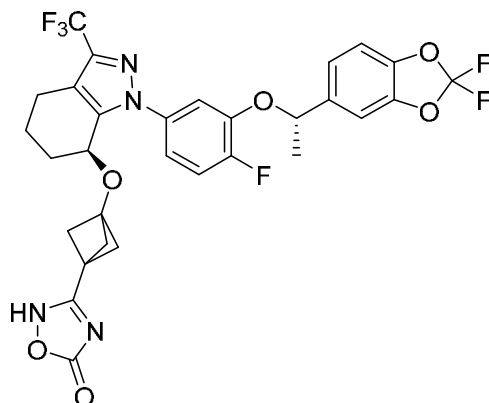
P2: LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,96 min, MS (ESI) m/z 616,2 [M-H]⁻.

Método Quiral: Nombre de Columna: (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3,5 µm Solvente: EtOH [1% NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 1,772 min; ee: 96,45%

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,72 (dd, *J* = 9,3, 8,6 Hz, 1H), 7,33–7,25 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,42 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,38 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,32 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,77–2,66 (m, 2H), 2,59–2,47 (m, 1H), 2,41 (ddd, *J* = 11,1, 7,4, 4,3 Hz, 1H), 2,20 (ddd, *J* = 11,4, 7,4, 4,5 Hz, 1H), 2,14–2,03 (m, 2H), 1,95–1,64 (m, 7H).

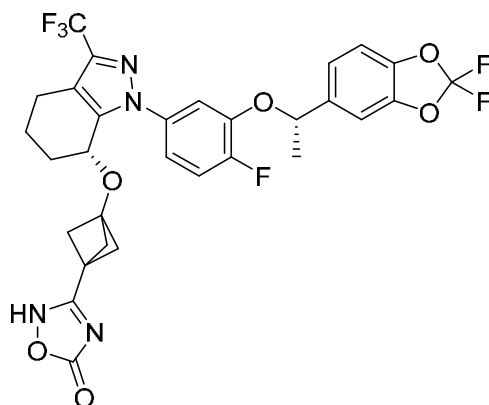
15 Ejemplo 85 (P1 y P2)

3-[3-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (P1)

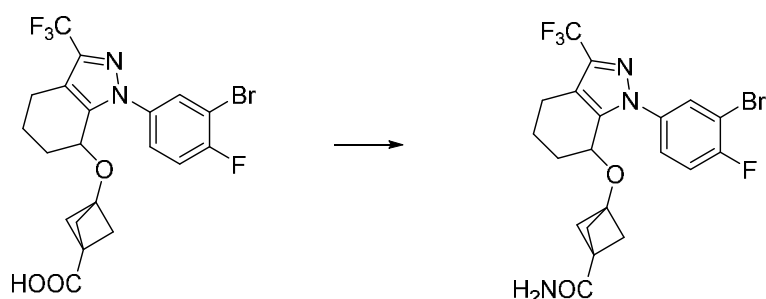


20 y

3-[3-[[[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (P2)



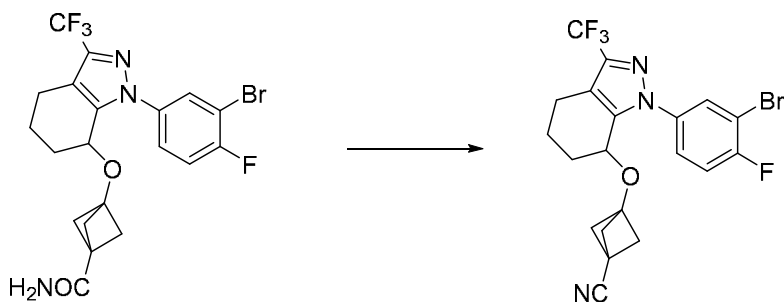
Paso 1. Síntesis de 3-[[1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



- 5 A una solución de 3-[[1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico ácido (500 mg, 1,02 mmol) en DMF (10 mL) se agregó cloruro de amonio (66 mg, 1,23 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (369 mg, 1,53 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,89 mL, 5,11 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. Luego la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, secaron sobre
- 10 Na_2SO_4 , filtraron y concentraron para obtener 3-[[1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (450 mg, 90,1%) como un sólido de color blanco.

LCMS: Tiempo de retención = 1,95 min. MS (ESI) m/z 488 y 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 **Paso 2. Síntesis de 3-[[1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo**

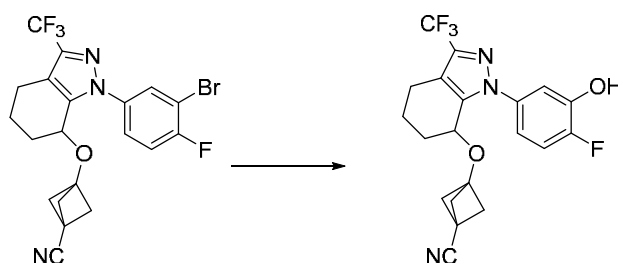


A una solución de 3-[[1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (400 mg, 0,81 mmol) en DMF (8 mL) se agregó cloruro cianúrico (66 mg, 3,28 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. Luego la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con etil acetato (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0–100% etil acetato en heptano) para brindar

3-[[1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (380 mg, 98,6%) como un aceite de color amarillo.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,26 min. MS (ESI) m/z 470,1, 472,1 [M+H]⁺.

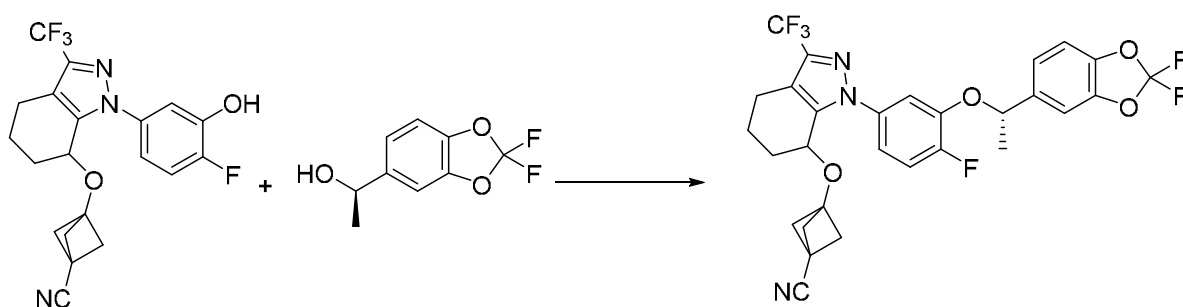
10 **Paso 3. Síntesis de 3-[[1-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo**



A una solución de 3-[[1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (350 mg, 0,74 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregaron agua (67 mg, 3,72 mmol), carbonato de cesio (727 mg, 2,23 mmol) y Rockphos-Pd-G3 (35 mg). La reacción se agitó a 100 °C durante 0,5 h bajo N₂. Luego el sólido se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0–100% etil acetato en heptano) para brindar 3-[[1-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (300 mg, 98,9 % rendimiento) como un aceite de color amarillo.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,95 min. MS (ESI) m/z 408,0 [M+H]⁺.

Paso 4. Síntesis de 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo

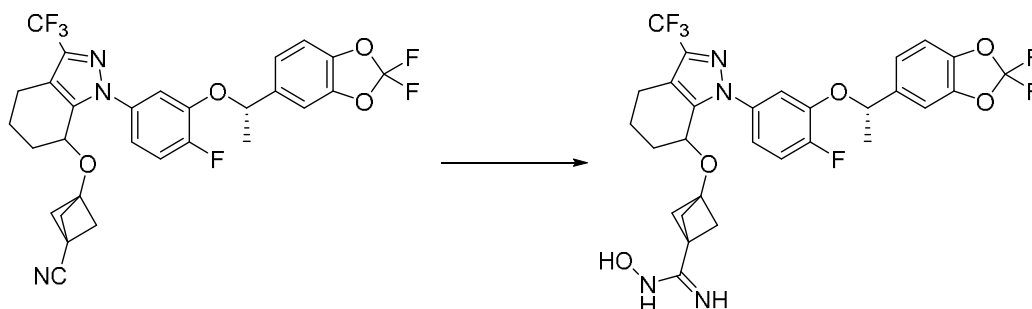


25 A una solución de 3-[[1-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo

il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (200 mg, 0,49 mmol) en THF (5 mL) se agregaron (1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**Intermediario C-1R**) (119 mg, 0,59 mmol) y trifenilfosfina (258 mg, 0,98 mmol). Luego la mezcla se enfrió a 0 °C bajo N₂, y dietil azodicarboxilato (0,09 mL, 0,59 mmol) se agregó por goteo a 0 °C durante 10 min. La reacción
5 luego se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (etil acetato en PE: 0-25% para obtener 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (260 mg, 89,5%) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,38 min. MS (ESI) m/z 592,0 [M+H]⁺.

10 **Paso 5. Síntesis de 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-N-hidroxi-biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamidina**

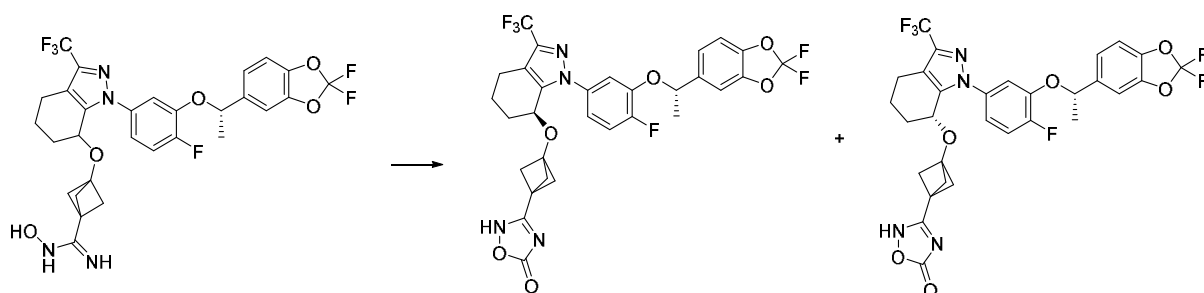


A una solución de 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (260 mg, 0,44
15 mmol) en etanol (3 mL) se agregó hidroxilamina (3,0 mL, 0,44 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (etil acetato in PE.) para obtener 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-N-hidroxi-

20 biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamidina (200 mg, 72,8% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,03 min. MS (ESI) m/z 625,1 [M+H]⁺.

Paso 6. Síntesis de 3-[3-[[[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona y 3-[3-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
25



A una solución de 3-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-N-hidroxi-biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamidina y metil tioipofluorito (90 mg, 0,13 mmol) en etil acetato (10 mL) se agregó N,N-carbonildiimidazol (106 mg, 0,65 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 12 h. La mezcla se concentró y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (etil acetato in PE: 0–15% durante 20 min) para obtener el producto (90 mg) que se separó mediante SFC para obtener 3-[[3-[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (**P1**) (38 mg, 44.9% rendimiento) y 3-[[3-[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (**P2**) (38 mg, 44,3% rendimiento). Ambos productos son sólidos de color blanco.

P1: LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,85 min, MS (ESI) m/z 651 [M+H]⁺.

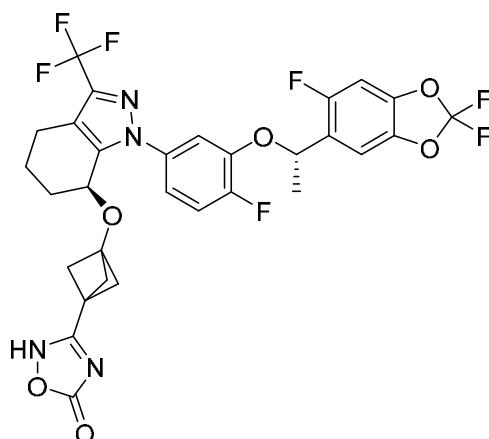
¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,35 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,33–7,24 (m, 2H), 7,23–7,17 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,58 (dq, *J* = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,60–2,43 (m, 1H), 2,12–1,94 (m, 4H), 1,96–1,71 (m, 6H), 1,66 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

P2: LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,85 min, MS (ESI) m/z 651 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,36–7,17 (m, 4H), 7,17–7,03 (m, 2H), 5,59 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,51 (dd, *J* = 16,2, 9,3 Hz, 1H), 2,13–1,96 (m, 4H), 1,87 (ddd, *J* = 39,4, 16,5, 6,4 Hz, 6H), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 86 (P1 y P2)

3-[[3-[(7S)-1-[4-fluoro-3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



y

3-[3-[[[(7R)-1-[4-fluoro-3-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

Ejemplo 86 (P1 y P2) se sintetizó de modo similar al **Ejemplo 85 (P1 y P2)**.

P1: LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,85 min, MS (ESI) m/z 669,0 [M+H]⁺.

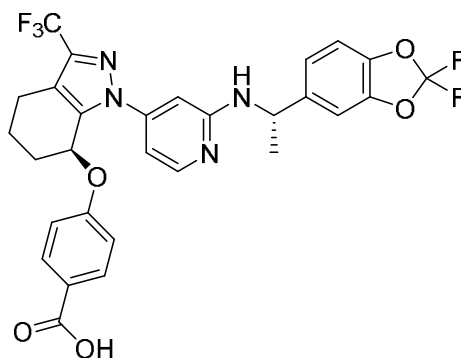
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7,40 (dd, J = 10,3, 5,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,7, 8,7 Hz, 1H), 7,24–7,08 (m, 3H), 5,81 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,53 (ddd, J = 16,2, 9,7, 6,3 Hz, 1H), 2,16–1,93 (m, 7H), 1,81 (ddd, J = 25,8, 9,5, 3,2 Hz, 3H), 1,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

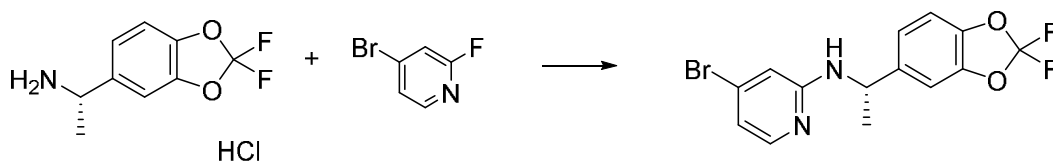
P2: LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,85 min, MS (ESI) m/z 669,0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7,40 (dd, J = 10,2, 5,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 7,24–7,03 (m, 3H), 5,82 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,65–2,35 (m, 1H), 2,15–2,02 (m, 4H), 2,02–1,91 (m, 3H), 1,93–1,74 (m, 3H), 1,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 87

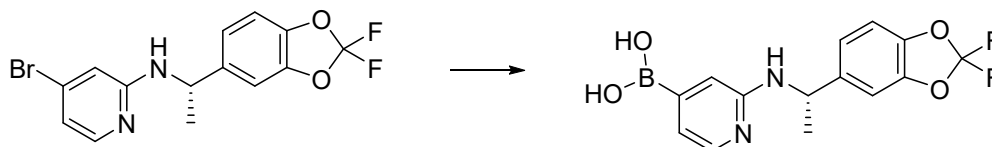
Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



Paso 1. Síntesis de (S)-4-bromo-N-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etil)piridina-2-amina

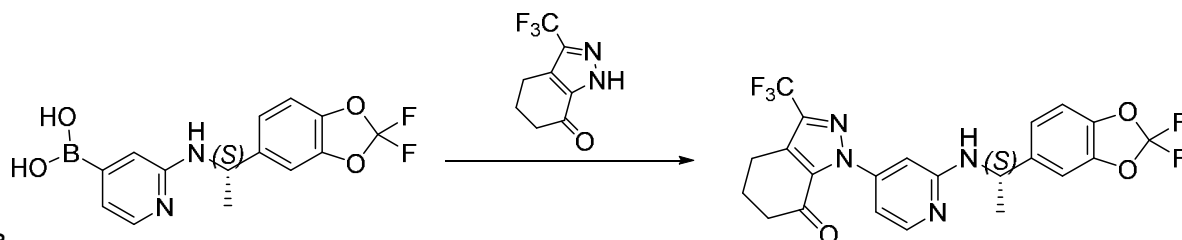
A una solución de (1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etanamina clorhidrato (**Intermediario C-6a**) (1000 mg, 4,21 mmol) en DMSO (15 mL) se agregaron 4-bromo-2-fluoropiridina (2222 mg, 12,60 mmol) y fluoruro de cesio (1918 mg, 12,60 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 8 h. Agua (20 mL) se agregó y la solución acuosa se extrajo con etil acetato (20 mL × 3). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (eluyendo con etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 25%) para proporcionar el compuesto del título (1000 mg, 63,2 % rendimiento) como un aceite de color amarillo.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,16 min. MS (ESI) m/z 357,0, 359,0 [M+H]⁺.

Paso 2. Síntesis de ácido (S)-2-((1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etil)amino)piridina-4-il)borónico

A una solución de 4-bromo-N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]piridina-2-amina (1000 mg, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agregaron bis(pinacolato)diboro (853 mg, 3,36 mmol), KOAc (550 mg, 5,60 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (102 mg, 0,14 mmol) bajo N₂. La reacción se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (eluyendo con 0% a 100% etil acetato en éter de petróleo) seguido por prep-HPLC (condición TFA) para obtener el compuesto del título (750 mg, 81,5 % rendimiento) como un sólido de color marrón.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,53 min. MS (ESI) m/z 323,0 [M+H]⁺.

Paso 3. Síntesis de (S)-1-(2-((1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etil)amino)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-

A una solución de 2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]borónico ácido (750 mg, 2,33 mmol), 3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidroindazol-7-ona (475 mg, 2,33 mmol) y acetato de cobre (II) (211 mg, 1,16 mmol) en DCE (15 mL) se agregó trietilamina (0,36 mL, 2,56 mmol) bajo O₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (eluyendo con 0% a 20% etil acetato en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 7,5 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,22 min. MS (ESI) m/z 481,0 [M+H]⁺.

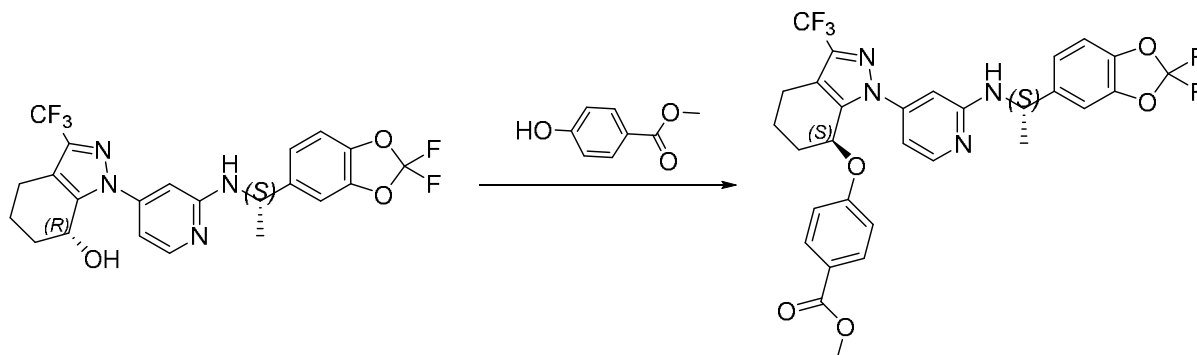
Paso 4. Síntesis de R-1-(2-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol



A una solución de 1-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (85 mg, 0,18 mmol) en IPA (5 mL) se agregaron RuCl(p-cimeno)[(R,R)-Ts-DPEN] (5 mg) bajo N₂, seguido por trietilamina (0,30 mL, 2,15 mmol) y ácido fórmico (0,20 mL, 5,21 mmol) en porciones de forma gradual. La reacción se agitó a 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 15%) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 91,8 % rendimiento) como un aceite de color marrón.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,16 min. MS (ESI) m/z 483,0 [M+H]⁺.

Paso 5. Síntesis de metil 4-(((S)-1-(2-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato

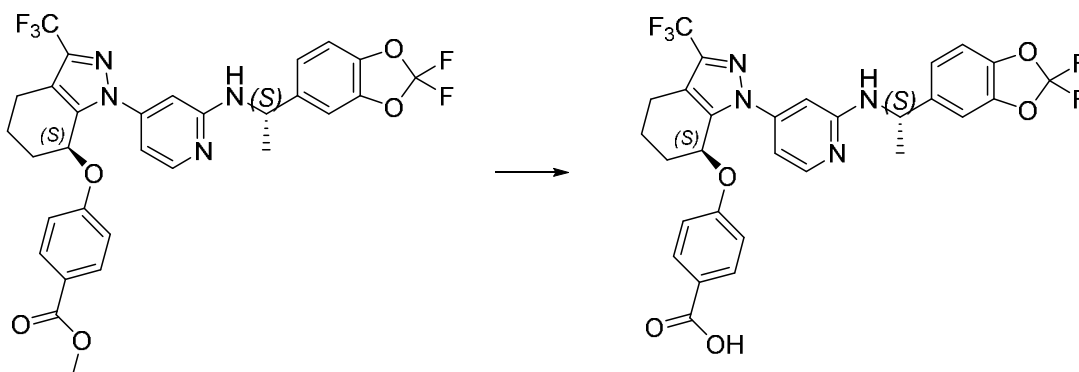


A una solución de (7R)-1-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (80 mg, 0,17 mmol) en THF (5 mL) se agregó metil 4-hidroxibenzoato (28 mg, 0,18 mmol) bajo N₂. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Luego,

a la mezcla de reacción se agregaron trifenilfosfina (130 mg, 0,50 mmol) y dietil azodicarboxilato (0,039 mL, 0,25 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (etil acetato en éter de petróleo desde 0% a 15%) para obtener el compuesto del título (35 mg, 33,5 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,49 min. MS (ESI) m/z 617,1 [M+H]⁺.

Paso 6. Síntesis de ácido 4-(((S)-1-(2-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



A una solución de metil 4-[[[(7S)-1-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato (30 mg, 0,05 mmol) en metanol (1 mL), THF (1 mL) y agua (0,50 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (10 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. LA fase acuosa se acidificó con HCl acuoso (2 M) hasta un pH = 5 y luego se extrajo con etil acetato (5 mL x 3). El producto crudo se purificó mediante prep-HPLC (NH₄HCO₃ condición) para obtener el compuesto del título (20 mg, 67,2 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

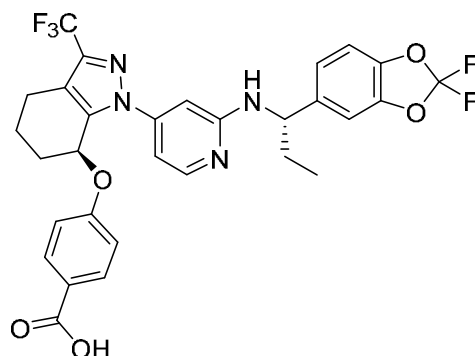
LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,73 min, MS (ESI) m/z 603,0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 13,1, 8,6 Hz, 4H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,64 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,66–2,54 (m, 1H), 2,23 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 39,3, 14,2 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

El ejemplo 88 al 92 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87

Ejemplo 88

Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)propil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

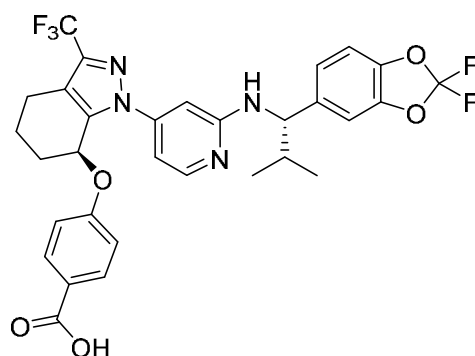


LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,79 min, MS (ESI) m/z 617,1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ : 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,83–7,74 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05–6,95 (m, 4H), 6,72–6,64 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,59 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 16,1 Hz, 1H),
 5 2,68–2,55 (m, 1H), 2,28–2,16 (m, 1H), 2,01–1,86 (m, 3H), 1,78–1,66 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 89

Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-propil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

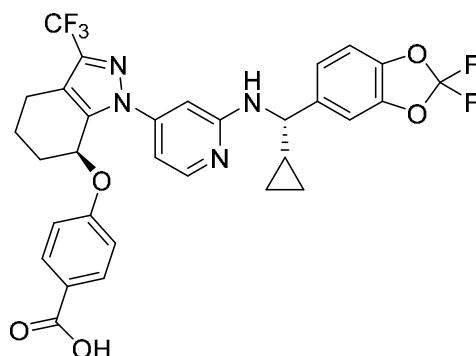


LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,81 min, MS (ESI) m/z 631,0 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ : 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,14–6,98 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75–6,59 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,86 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,74–2,51 (m, 1H), 2,26 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,91 (dd, J = 26,4, 19,7 Hz, 4H), 0,90 (d, J = 6,7
 15 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 90

Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[[[(S)-ciclopropil-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

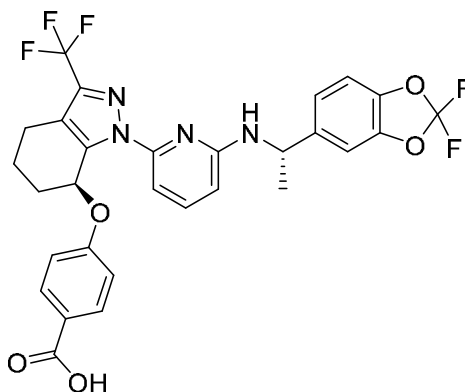


LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,78 min, MS (ESI) m/z 629,1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1, 6,0 Hz, 4H), 6,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 5,7, 1,7 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,61 (ddd, J = 16,6, 10,5, 5,8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 38,1, 24,1 Hz, 3H), 1,1–0,97 (m, 1H), 0,57 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 0,48 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 0,24 (dt, J = 14,3, 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 91

Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

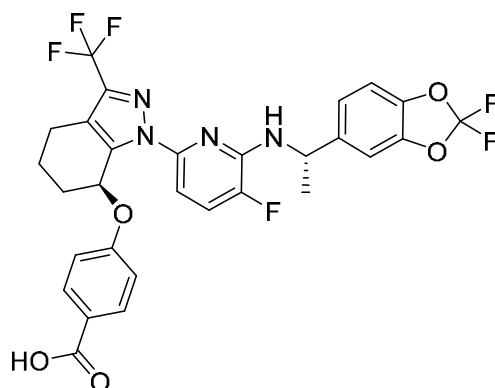


LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,84 min, MS (ESI) m/z 603,1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 9,8, 5,8, 1,4 Hz, 3H), 6,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,23–6,10 (m, 2H), 4,52 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 16,5, 6,3 Hz, 1H), 2,25 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 1,95 (dt, J = 19,6, 11,5 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 9,0 Hz, 3H).

Ejemplo 92

Ácido 4-[[[(7S)-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico

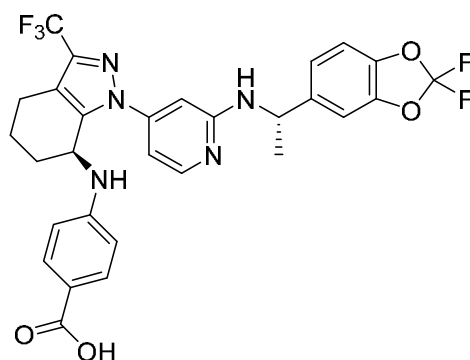


LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,68 min, MS (ESI) m/z 619,1 $[M-H]^-$.

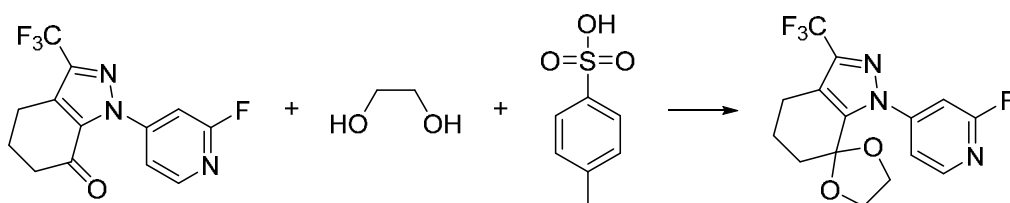
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 5,01–4,95 (m, 1H), 2,83 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 23,4, 11,3 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 9,4 Hz, 3H).

Ejemplo 93

Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico



Paso 1. Síntesis de 1-(2-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidrospiro[indazol-7,2'-[1,3]dioxolano]

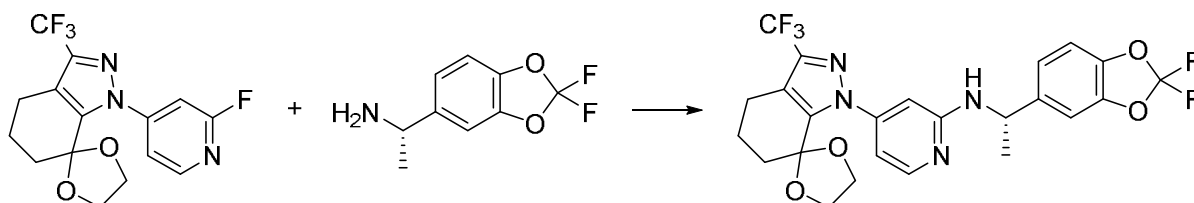


A una solución de 1-(2-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (1,00 eq, 700 mg, 2,34 mmol) en tolueno (10 mL) se agregó 4-metilbencenosulfónico (0,200 eq, 81 mg, 0,468 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Luego agua (30 mL) se agregó y la solución acuosa se extrajo con EA (20 mL x 2). La solución EA se lavó con salmuera (20 mL), luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

silíce (0–20% etil acetato en heptano) para brindar 1'–(2-fluoro-4-piridil)–3'–(trifluorometil)spiro[1,3-dioxolano-2,7'–5,6-dihidro-4H-indazol] (450 mg, 1,31 mmol, 56,0 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC–MS (Método 4): Tiempo de retención = 2,03 min. MS (ESI) m/z 344,0 $[M+H]^+$.

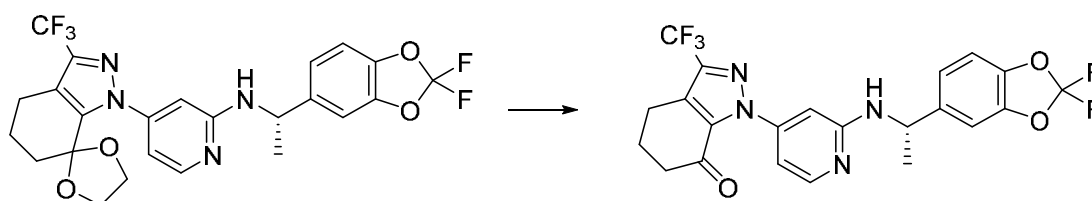
5 **Paso 2. Síntesis de 1'–(2-fluoropiridin-4-il)–3'–(trifluorometil)–1,4,5,6-tetrahidrospiro[indazol-7,2'–[1,3]dioxolano]**



A una solución de 1'–(2-fluoro-4-piridil)–3'–(trifluorometil)spiro[1,3-dioxolano-2,7'–5,6-dihidro-4H-indazol] (1,00 eq, 450 mg, 1,31 mmol) y (1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanamina (**Intermediario C-6a**) (1,50 eq, 396 mg, 1,97 mmol) en NMP (1 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (2,50 eq, 0,57 mL, 3,28 mmol). La reacción se agitó a 160 °C durante 24 h bajo N₂. Luego agua (30 mL) se agregó, extrajo con EA (30 mL x 2). La solución EA se lavó con salmuera (20 mL) luego se concentró in vacuo para proporcionar N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]–4-[3'–(trifluorometil)spiro[1,3-dioxolano-2,7'–5,6-dihidro-4H-indazol]–1'–il]piridina-2-amina (400 mg, 0,763 mmol, 58,2 % rendimiento) como un aceite de color amarillo. Esta muestra se usó en el siguiente paso de reacción sin purificación.

LC–MS (Método 4): Tiempo de retención = 2,28 min. MS (ESI) m/z 525,0 $[M+H]^+$.

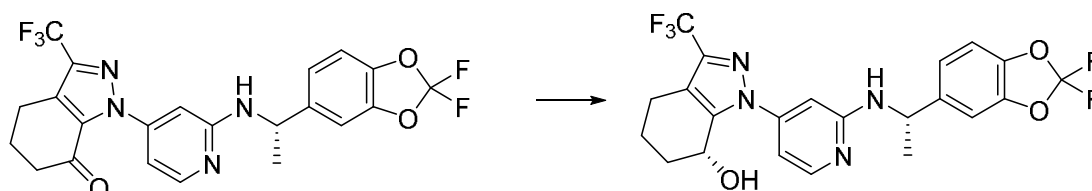
Paso 3. Síntesis de (S)-1-(2-((1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)piridina-4-il)–3'–(trifluorometil)–1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona



La solución de N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]–4-[3'–(trifluorometil)spiro[1,3-dioxolano-2,7'–5,6-dihidro-4H-indazol]–1'–il]piridina-2-amina (1,00 eq, 400 mg, 0,763 mmol) en ácido fórmico (68,4 eq, 2,0 mL, 52,1 mmol) se agitó a 0 °C bajo N₂ durante 1 h. Luego el solvente se eliminó y EA (20 mL) se agregó. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–30% etil acetato en heptano) para brindar 1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]–4-piridil]–3'–(trifluorometil)–5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (350 mg, 0,729 mmol, 95,5 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 2,19 min. MS (ESI) m/z 481,0 [M+H]⁺.

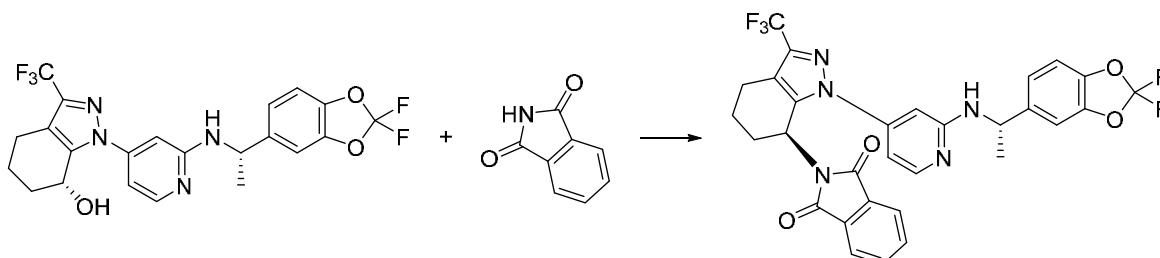
Paso 4. Síntesis de (R)-1-(2-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol



- 5 A una solución de 1-[2-(((1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil)amino)-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (1,00 eq, 350 mg, 0,729 mmol) en IPA (5 mL) se agregaron RuCl(p-cimeno)[(R,R)-Ts-DPEN] (CAS No.: 192139-92-7) (0,0647 eq, 30 mg, 0,0472 mmol), trietilamina (1,18 eq, 0,12 mL, 0,861 mmol), y ácido fórmico (2,86 eq, 0,080 mL, 2,09 mmol) lentamente a 0 °C bajo N₂. La reacción se agitó a 45 °C durante 1 h y se concentró in vacuo. El
- 10 residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30% etil acetato en heptano) para brindar (7R)-1-[2-(((1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil)amino)-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (330 mg, 0,684 mmol, 93,9 % rendimiento) como un sólido de color marrón.

LC-MS (Método 4): Masa: hallar pico 483,0 [M+H]⁺. At 2,16 min.

- 15 *Paso 5. Síntesis de 2-(((S)-1-(2-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)isoindoline-1,3-diona*

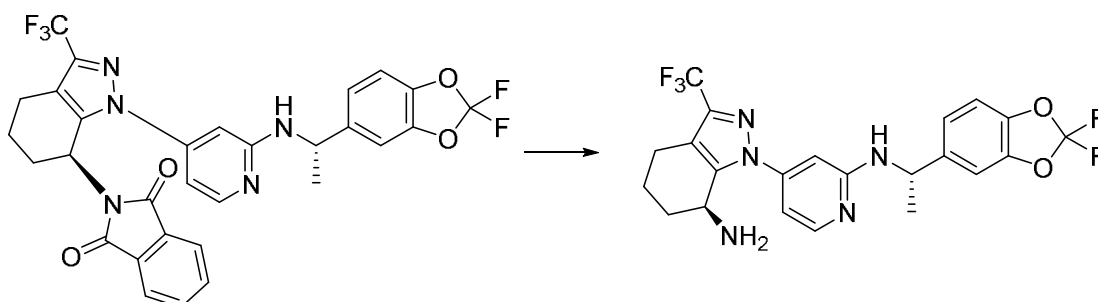


- A una solución de (7R)-1-[2-(((1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil)amino)-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (1,00 eq, 330 mg, 0,684 mmol) en THF (8 mL) se agregaron trifenilfosfina (2,00 eq, 359 mg, 1,37 mmol) y dietil azodicarboxilato (1,50 eq, 0,16 mL, 1,03 mmol) a 0 °C bajo N₂. La reacción se agitó durante 2 h, luego se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-20% etil acetato en heptano) para brindar 2-(((S)-1-(2-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il)isoindoline-1,3-diona (250 mg, 0,380 mmol,
- 20 55,6 % rendimiento) como un sólido de color blanco.
- 25

LC-MS (Método 4): 612,0 [M+H]⁺. At 2,27 min.

Paso 6. Síntesis de (S)-1-(2-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)piridina-4-

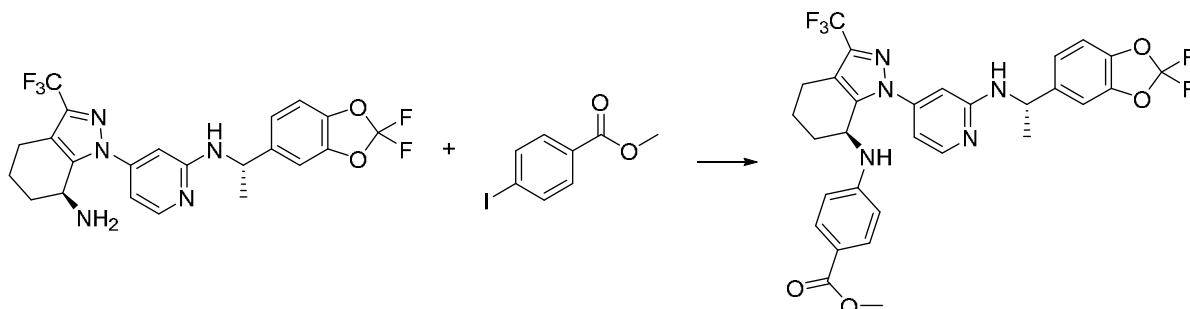
il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-amina



A una solución de 2-[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]isoindoline-1,3-diona (1,00 eq, 250 mg, 0,409 mmol) en metanol (2 mL) y THF (2 mL) se agregó hidrazina hidrato (50,4 eq, 1,0 mL, 20,6 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 18 h, luego agua (20 mL) se agregó. La mezcla se extrajo con EA (20 mL x 2). La solución EA combinada se lavó con salmuera (20 mL), luego se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante combi-flash de fase inversa (A: agua (10 mmol/L NH₄CO₃); B: ACN) para brindar (7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-amina (150 mg, 0,312 mmol, 76,2 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 4): 482,1 [M+H]⁺. At 2,15 min.

Paso 7. Síntesis de metil 4-(((S)-1-(2-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)amino)benzoato

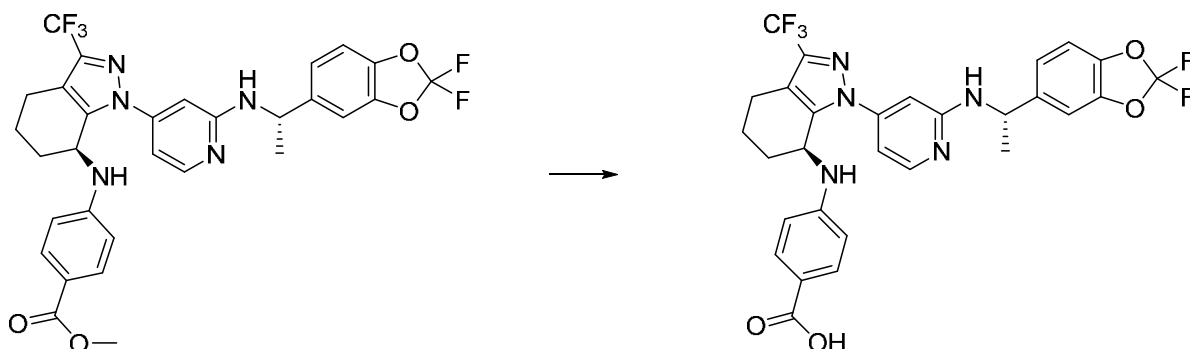


A una solución de (7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-amina (1,00 eq, 100 mg, 0,208 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregaron metil 4-iodobenzoato (1,50 eq, 82 mg, 0,312 mmol) y carbonato de cesio (2,00 eq, 135 mg, 0,415 mmol), seguido por GPhos Pd G3 (CAS No.: 2489525-82-6) (0,0531 eq, 10 mg, 0,0110 mmol) bajo N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h, luego agua (20 mL) se agregó. La mezcla se extrajo con EA (20 mL x 2). La solución EA combinada se lavó con salmuera (20 mL), luego se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-35% etil acetato en heptano) para brindar metil 4-(((7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-

il]amino]benzoato (55 mg, 0,0894 mmol, 43,02 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 2,34 min. MS (ESI) m/z 616,0 [M+H]⁺.

Paso 8. Síntesis de ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico



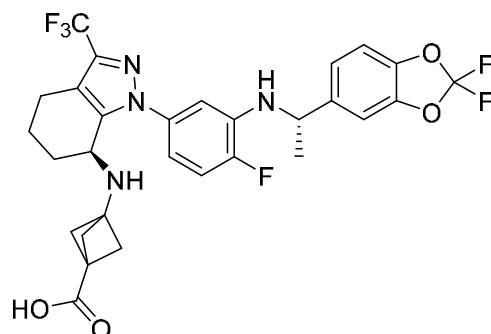
A una solución de metil 4-[[[(7S)-1-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoato (1,00 eq, 55 mg, 0,0894 mmol) en metanol (1 mL), THF (1 mL) y agua (0,5 mL) se agregó hidróxido de litio (5,00 eq, 11 mg, 0,447 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se eliminó, y el pH se ajustó a ~3 mediante la adición de ácido cítrico. La solución se diluyó con agua (20 mL), extrajo con EA (20 mL x 2). La solución EA se lavó con salmuera (20 mL) y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (A: agua (10 mmol/L NH₄CO₃); B: ACN) para brindar 4-[[[(7S)-1-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico ácido (28 mg, 0,0457 mmol, 51,2 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 1,75 min. MS (ESI) m/z 602,0 [M+H]⁺.

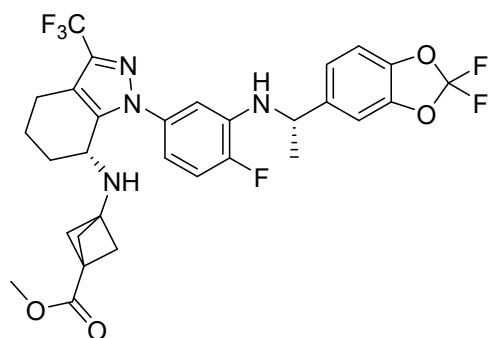
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7,88 (dd, J = 15,8, 7,2 Hz, 3H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,85–6,78 (m, 2H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,67–2,47 (m, 1H), 2,13 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 30,0 Hz, 2H), 1,72 (t, J = 13,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 94 (P1 y P2)

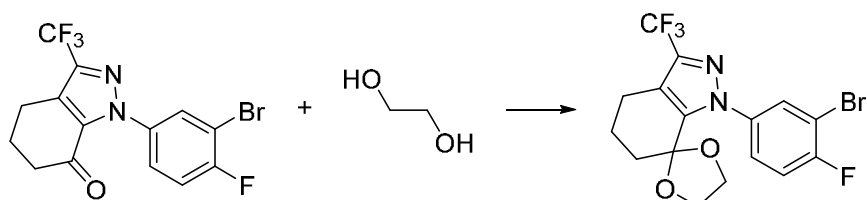
Ácido 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



Ácido 3-[[[(7R)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



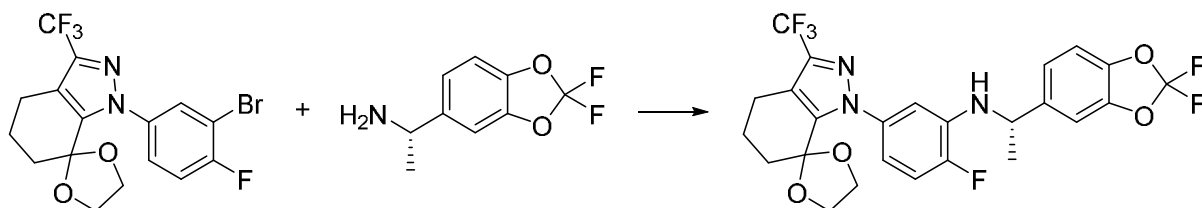
- 5 *Paso 1. Síntesis de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidrospiro[indazol-7,2'-[1,3]dioxolano]*



A una solución de 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (Intermediario **D-3a**) (1,00 eq, 1000 mg, 2,65 mmol) en tolueno (10 mL) se agregaron etilenglicol (1,50 eq, 0,22 mL, 3,98 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,100 eq, 46 mg, 0,265 mmol). La reacción se agitó a 115 °C durante 4 h. LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (0% a 15% etil acetato en éter de petróleo desde) para proporcionar 1'-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3'-(trifluorometil)spiro[1,3-dioxolano-2,7'-5,6-dihidro-4H-indazol] (1100 mg, 2,56 mmol, 96,5 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

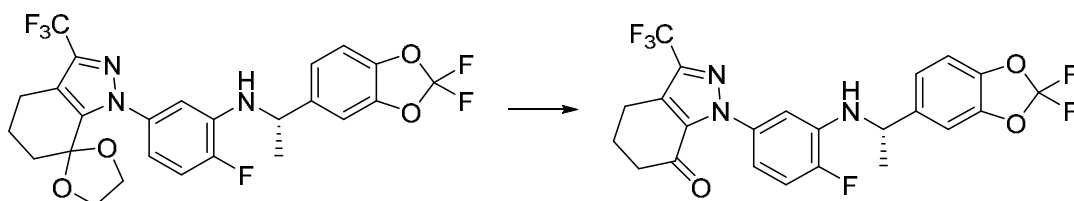
LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,18 min. MS (ESI) m/z 421,0, 423,0 [M+H]⁺.

Paso 2. Síntesis de (S)-N-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-2-fluoro-5-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidrospiro[indazol-7,2'-[1,3]dioxolan]-1(4H)-il)anilina



A una solución de 1'-((3-bromo-4-fluorofenil)-3'-(trifluorometil)spiro[1,3-dioxolano-2,7'-5,6-dihidro-4H-indazol] (1,00 eq, 1100 mg, 2,61 mmol) en 1,4-dioxano (15mL) se agregaron (1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanamina (**Intermediario C-6a**) (1,20 eq, 630 mg, 3,13 mmol),
 5 BrettPhos Pd G3 (0,0500 eq, 118 mg, 0,131 mmol) y carbonato de cesio (3,00 eq, 2553 mg, 7,84 mmol) bajo N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (0% to 15% etil acetato en éter de petróleo) para obtener N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-2-fluoro-5-[3'-(trifluorometil)spiro[1,3-dioxolano-2,7'-5,6-dihidro-4H-indazol]-1'-il]anilina (800 mg, 1,45 mmol, 55.4 % rendimiento) como un sólido de color blanco.
 10 LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,43 min. MS (ESI) m/z 542,0 [M+H]⁺.

Paso 3. Síntesis de (S)-1-(3-(((1S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona

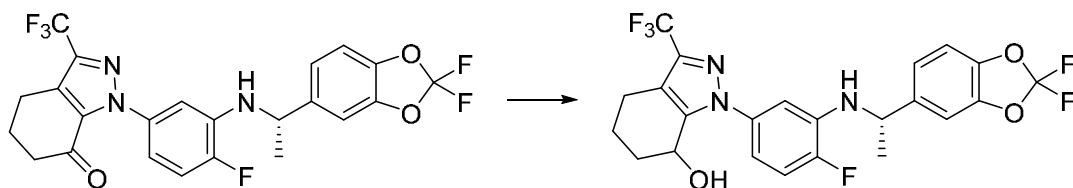


La solución de N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-2-fluoro-5-[3'-(trifluorometil)spiro[1,3-dioxolano-2,7'-5,6-dihidro-4H-indazol]-1'-il]anilina (1,00 eq, 800 mg, 1,48 mmol) en ácido fórmico (176 eq, 10 mL, 261 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (0% a 20% etil acetato en éter de petróleo) para
 20 obtener 1-[3-(((1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil)amino)-4-fluorofenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (650 mg, 1,28 mmol, 86,7 % rendimiento) como un aceite de color marrón.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,35 min. MS (ESI) m/z 496,0 [M-H]⁺.

Paso 4. Síntesis de 1-(3-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol

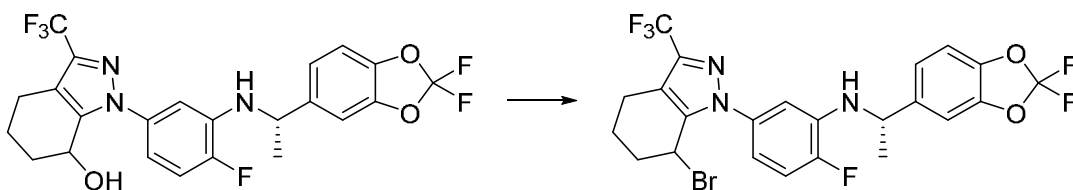
25



A una solución de 1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (1,00 eq, 650 mg, 1,31 mmol) en metanol (10 mL) se agregó borohidruro de sodio (1,20 eq, 59 mg, 1,57 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (0% a 15% etil acetato en éter de petróleo) para obtener 1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (600 mg, 1,18 mmol, 90,1 % rendimiento) como un aceite de color amarillo.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,25 min. MS (ESI) m/z 500,1 [M+H]⁺.

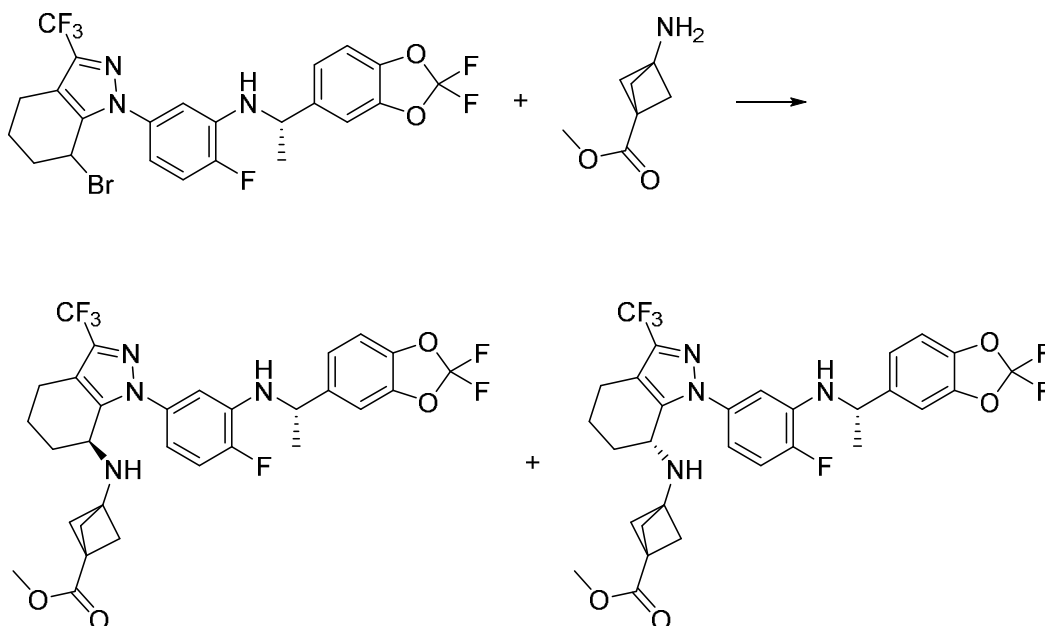
Paso 5. Síntesis de 5-(7-bromo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-N-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-2-fluoroanilina



A una solución de 1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (1,00 eq, 600 mg, 1,20 mmol) en DCM (10 mL) se agregó tribromuro de fósforo (1,20 eq, 0,14 mL, 1,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (0% a 15% etil acetato en éter de petróleo) para obtener 5-[7-bromo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-2-fluoro-anilina (500 mg, 0,871 mmol, 72,53 % rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,40 min. MS (ESI) m/z 562,1, 564,1 [M+H]⁺.

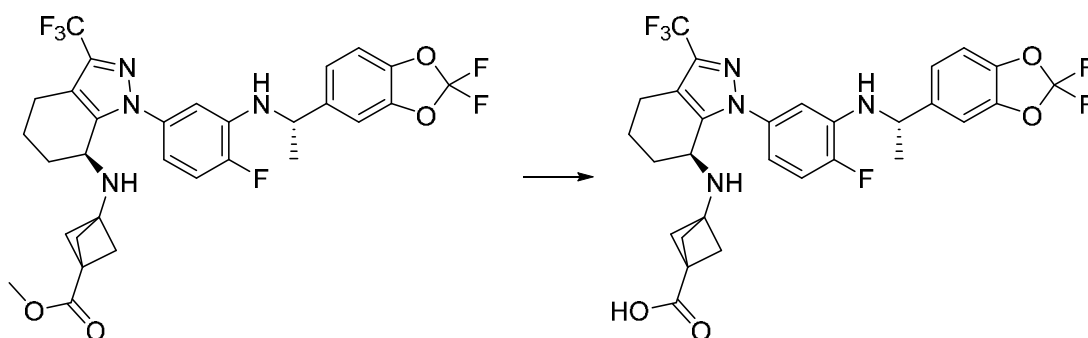
Paso 6. Síntesis de metil 3-(((S)-1-(3-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato y metil 3-(((R)-1-(3-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



A una solución de 5-[7-bromo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-2-fluoro-anilina (1,00 eq, 100 mg, 0,178 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregaron metil 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (1,20 eq, 30 mg, 0,213 mmol) y carbonato de potasio (2,00 eq, 49 mg, 0,356 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (NH₄HCO₃ condición) para proporcionar una mezcla racémica que luego se separó mediante SFC para obtener Fracción 1 (25 mg, 0,0402 mmol, 22,5 % rendimiento) como un sólido de color blanco y Fracción 2 (20 mg, 0,0321 mmol, 18,1 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,44 min. MS (ESI) m/z 623,1 [M+H]⁺.

Paso 7a. Síntesis de ácido 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico.



A una solución de Fracción 1 que se obtuvo anteriormente (1,00 eq, 20 mg, 0,0321 mmol) en metanol (1 mL)/THF (1 mL)/agua (0,5 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (5,00 eq, 6,7

mg, 0,161 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), el pH se ajustó a ~5 con solución de ácido cítrico acuoso y luego se extrajo con etil acetato (10 mL x 3). La solución de etil acetato combinada se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (condición NH_4HCO_3) para obtener

5 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico ácido (12 mg, 0,0189 mmol, 58,8 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

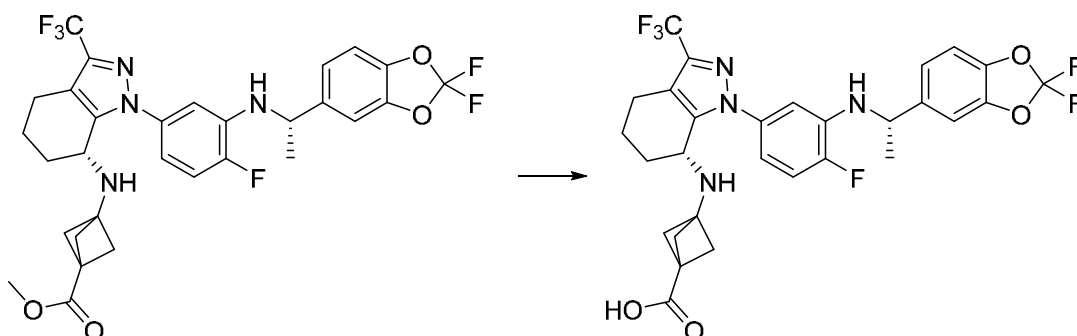
P1:

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,75 min. MS (ESI) m/z 609,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 7,26 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,14–7,04 (m, 2H), 6,79 (ddd, J = 8,4, 3,9, 2,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,64 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 15,5, 5,7 Hz, 1H), 1,87–1,72 (m, 7H), 1,66 (m, 3H), 1,55 (m, 3H).

Paso 7b. Síntesis de ácido 3-[[[(7R)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-

15 carboxílico .



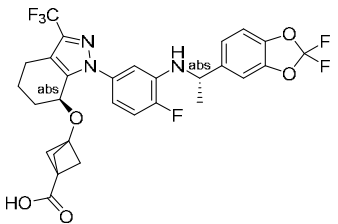
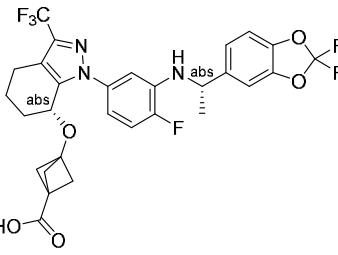
Los procedimientos idénticos del Paso 7a anterior se aplicaron para obtener **P2**.

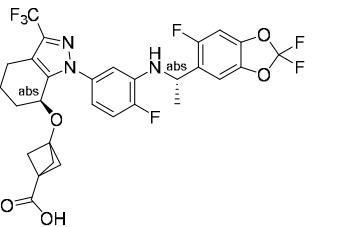
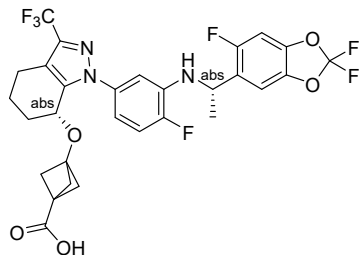
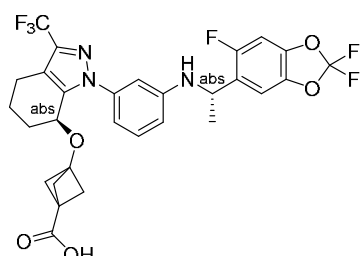
P2:

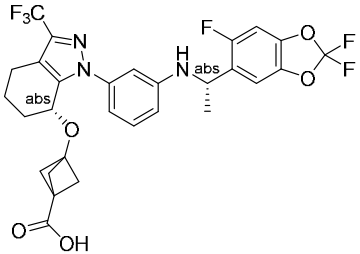
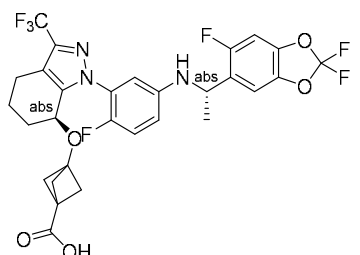
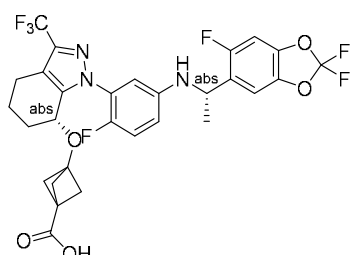
20 LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,74 min, MS (ESI) m/z 609,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

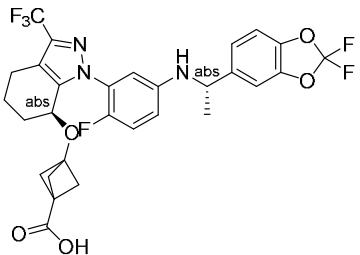
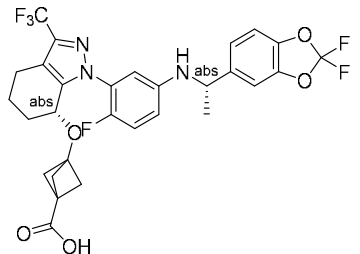
^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 7,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,16–7,04 (m, 2H), 6,84–6,73 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 4,57 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,68 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,55–2,38 (m, 1H), 1,91–1,72 (m, 3H), 1,63 (m, 4H), 1,58–1,51 (m, 6H).

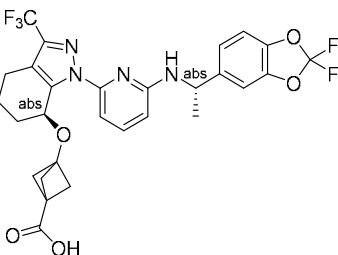
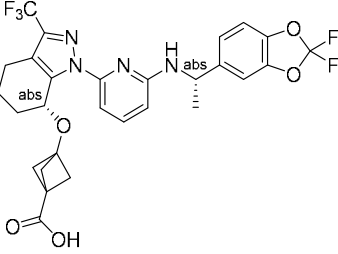
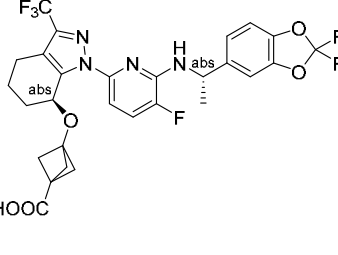
Los ejemplos que siguen (**Ejemplo 95 – 101**) se sintetizaron de modo similar al **Ejemplo 94 (P1 y P2)**:

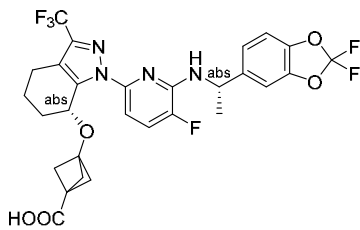
Ej No.	Estructura	Nombre	LCMS/NMR
95 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-yl]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,74 min, MS (ESI) m/z 610,0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ: 7,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,2, 8,4 Hz, 2H), 6,66 (ddd, J = 8,4, 3,9, 2,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,56 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,54 – 2,40 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 5H), 1,65 (m, 4H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
95 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-yl]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,75 min, MS (ESI) m/z 610,0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ: 7,26 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 6,71 – 6,62 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,64 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,47 (dd, J = 15,7, 8,7 Hz, 1H), 1,99 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 1,87 – 1,73 (m, 9H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

96 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[4-fluoro-3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,77 min, MS (ESI) m/z 628,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-<i>d</i>₄) δ: 7,33 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,03 (m, 2H), 6,71 (ddd, <i>J</i> = 8,4, 3,9, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,38 (t, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 2,73 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 2,49 (ddd, <i>J</i> = 16,7, 10,3, 6,5 Hz, 1H), 1,99 (dd, <i>J</i> = 24,1, 12,5 Hz, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 5H), 1,75 (dd, <i>J</i> = 9,3, 1,1 Hz, 3H), 1,71 – 1,60 (m, 1H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).
96 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[4-fluoro-3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,77 min, MS (ESI) m/z 628,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-<i>d</i>₄) δ: 7,27 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,01 (m, 2H), 6,72 (ddd, <i>J</i> = 8,4, 3,9, 2,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, <i>J</i> = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 2,72 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 2,48 (dd, <i>J</i> = 16,0, 9,4 Hz, 1H), 2,07 – 1,93 (m, 1H), 1,93 – 1,69 (m, 9H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H).
97 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,75 min, MS (ESI) m/z 610,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-<i>d</i>₄-<i>d</i>₄) δ 7,21 (dd, <i>J</i> = 14,8, 6,9 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 4,85 – 4,81 (m, 1H), 4,74 (t, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 2,74 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,95 (dd, <i>J</i> = 9,3, 1,2

			Hz, 3H), 1,89 – 1,73 (m, 6H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
97 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,74 min, MS (ESI) m/z 610,0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,26 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,73 – 6,63 (m, 2H), 6,58 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,85 – 4,77 (m, 1H), 4,56 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,01 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,95 – 1,77 (m, 8H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
98 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[2-fluoro-5-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,74 min, MS (ESI) m/z 628,0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ: 7,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,15 – 6,99 (m, 2H), 6,75 – 6,62 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,61 – 2,44 (m, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 7H), 1,71 (dd, J = 9,3, 1,3 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
98 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[2-fluoro-5-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,73 min, MS (ESI) m/z 628,0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ: 7,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,15 – 6,99 (m, 2H), 6,75 – 6,62 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,61 – 2,44 (m,

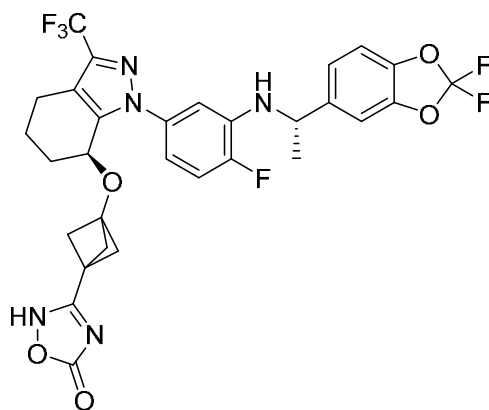
		il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	1H), 1,94 – 1,79 (m, 7H), 1,71 (dd, J = 9,3, 1,3 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
99 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[5-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-2-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,73 min, MS (ESI) m/z 610,0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ: 7,23 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,68 – 6,62 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 6,1, 2,9 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,60 – 2,41 (m, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 7H), 1,71 (dd, J = 9,3, 1,1 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
99 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[5-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-2-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,72 min, MS (ESI) m/z 610,0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ: 7,26 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,72 – 6,64 (m, 1H), 6,52 (dd, J = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,77 – 2,68 (m, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 6H), 1,67 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

100 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,72 min, MS (ESI) m/z 593,1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ: 7,63 – 7,51 (m, 1H), 7,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,98 – 4,89 (m, 2H), 2,73 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 1,91 – 1,73 (m, 4H), 1,66 (d, J = 9,1 Hz, 3H), 1,50 (dd, J = 15,1, 8,1 Hz, 6H).
100 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,71 min, MS (ESI) m/z 593,1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ: 7,61 – 7,51 (m, 1H), 7,22 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 2H), 2,73 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,60 – 2,46 (m, 1H), 2,14 – 2,01 (m, 4H), 2,00 – 1,78 (m, 6H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
101 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,82 min, MS (ESI) m/z 611,0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ: 7,45 (dd, J = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 5,04 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,58 – 2,40 (m, 1H), 1,88 –

			1,74 (m, 3H), 1,74 – 1,59 (m, 1H), 1,59 – 1,44 (m, 6H), 1,42 – 1,28 (m, 3H).
101 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,82 min, MS (ESI) m/z 611,1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ: 7,42 (dd, J = 10,4, 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,62 – 2,42 (m, 1H), 2,09 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,04 – 1,74 (m, 9H), 1,60 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 102 (P1 y P2)

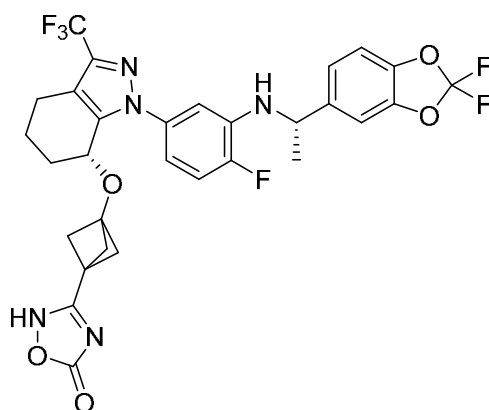
3-[3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



5

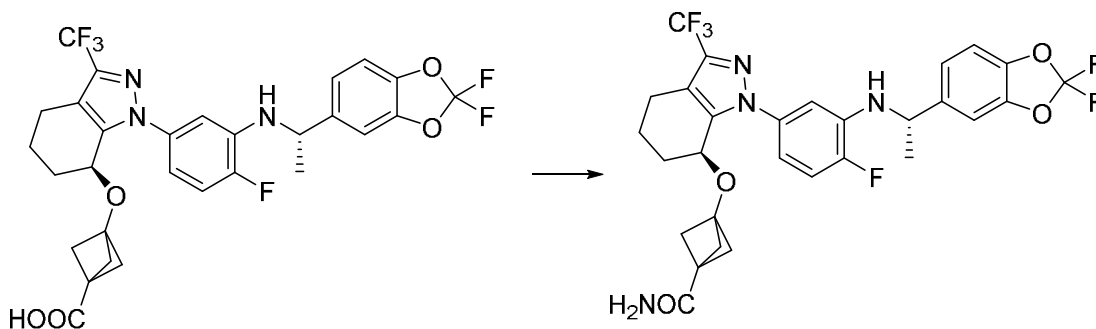
y

3-[3-[[[(7R)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



10

Paso 1. 3-(((S)-1-(3-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

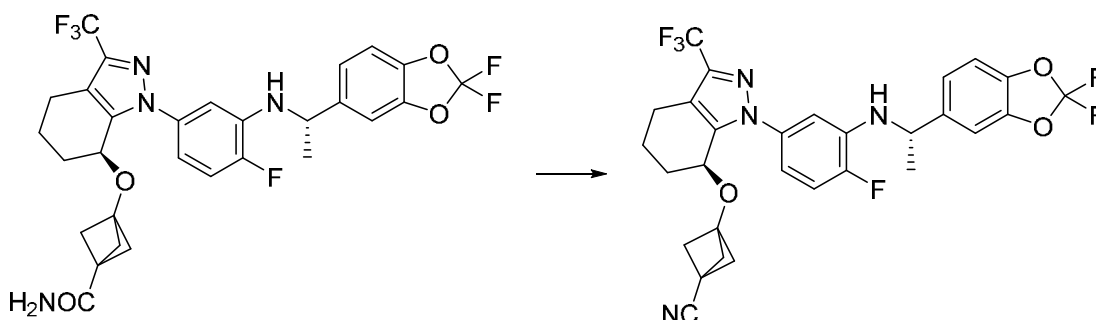


232

A una solución de ácido 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (**Ejemplo 95 (P1)**) (1,00 eq, 130 mg, 0,213 mmol) en DMF (3mL) se agregó cloruro de amonio (1,20 eq, 14 mg, 0,256 mmol), HATU (1,20 eq, 62 mg, 0,256 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (5,00 eq, 0,19 mL, 1,07 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y el
5
crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (0-100% EtOAc en PE gradiente durante 20 min) para obtener 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (120 mg, 0,197 mmol, 92,4 % rendimiento) como un
10 sólido de color amarillo

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,12 min. MS (ESI) m/z 609 [M+H]⁺.

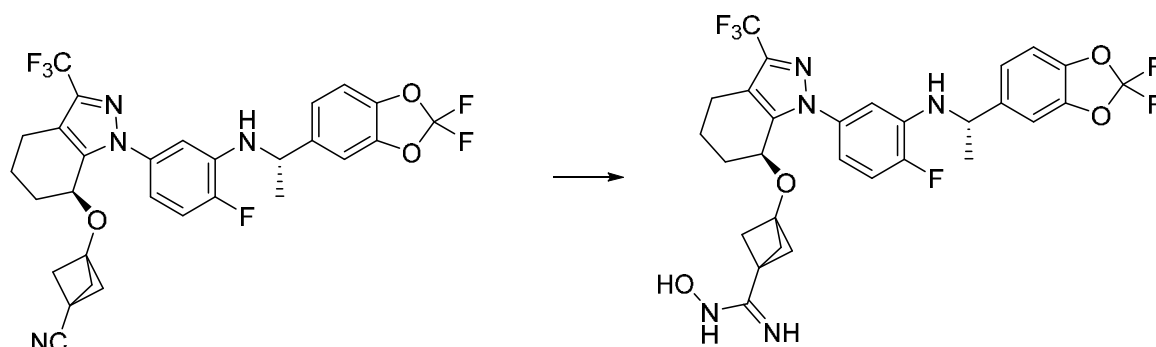
Paso 2. Síntesis de 3-(((S)-1-(3-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo



A una solución de 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (1,00 eq, 120 mg, 0,197 mmol) en DCM (5 mL) se agregó sal interna de N,N-dietil-N-[[[(metoxicarbonil)amino]sulfonyl]etanaminio (5,00 eq, 235 mg, 0,986 mmol). La reacción se agitó a
20 ta durante 1 h. La mezcla se concentró y el crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (0-10% EtOAc en PE gradiente durante 20 min) para obtener 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (100 mg, 0,169 mmol, 85,8 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,26 min. MS (ESI) m/z 591 [M+H]⁺.

Paso 3. Síntesis de 3-(((S)-1-(3-(((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)-N-hidroxibiciclo[1.1.1]pentano-1-carboximidamida



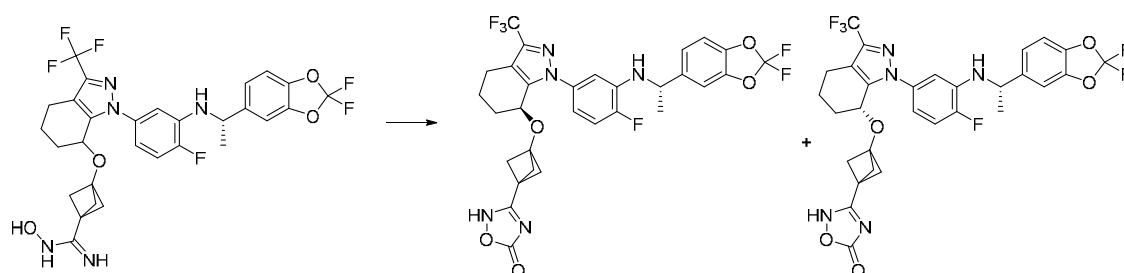
A una solución de 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (1,00 eq, 100 mg, 0,169 mmol) en etanol (3 mL) se agregó hidroxilamina (1,00 eq, 3,0 mL, 0,169 mmol).

- 5 La reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y el crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (0-100% EtOAc en PE gradiente durante 20 min) para obtener 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-N-hidroxi-biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamidina (90 mg, 0,144 mmol, 85,2 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

- 10 LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,01 min. MS (ESI) m/z 624,2 [M+H]⁺.

Paso 4. Síntesis de 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona y 3-[[[(7R)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

- 15 *biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona*



A una solución de 3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-N-hidroxi-biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamidina (1,00 eq, 60 mg, 0,0962 mmol) en etil acetato (5 mL) se agregó N,N'-carbonildiimidazol (5,00 eq, 78 mg, 0,481 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche bajo Ar. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10-100% MeCN) para brindar

el producto racémico deseado (20 mg) como un sólido de color blanco. El producto luego se separó mediante HPLC quiral para brindar 3-[3-[[[(7S)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (**P1**) (11 mg, 0,0163 mmol, 17,0 % rendimiento) como un sólido de color blanco y 3-[3-[[[(7R)-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (**P2**) (4,3 mg, 0,00662 mmol, 6,9 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

P1:

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,81 min, MS (ESI) m/z 650 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,28–7,22 (m, 1H), 7,18–7,09 (m, 2H), 6,76–6,61 (m, 1H), 6,56 (dd, *J* = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,57 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,73 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,56–2,35 (m, 1H), 2,02–1,86 (m, 4H), 1,86–1,59 (m, 6H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

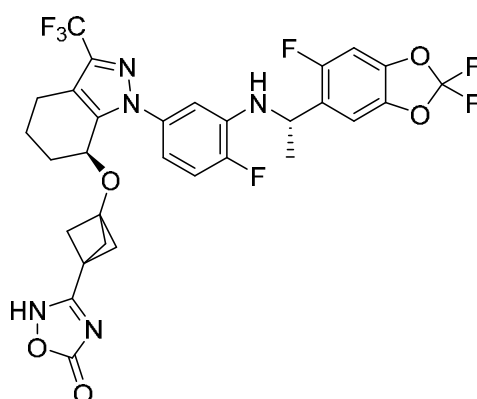
P2:

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,81 min, MS (ESI) m/z 650 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,16–7,06 (m, 2H), 6,77–6,63 (m, 1H), 6,56 (dd, *J* = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,64 (dd, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 2,50 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,09–1,90 (m, 4H), 1,90–1,71 (m, 6H), 1,52 (t, *J* = 13,8 Hz, 3H).

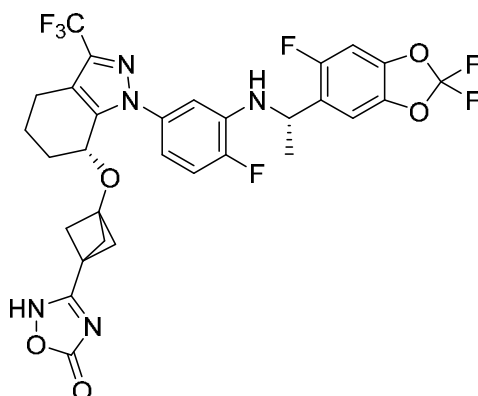
Ejemplo 103 (P1 y P2)

3-[3-[[[(7S)-1-[4-fluoro-3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



y

3-[3-[[[(7R)-1-[4-fluoro-3-[[[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



5 **Ejemplo 103 (P1 y P2)** se sintetizaron de modo similar al **Ejemplo 102 (P1 y P2)**

P1:

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,74 min, MS (ESI) m/z 668,3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,31 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,20–7,04 (m, 2H), 6,73 (ddd, *J* = 8,5, 4,0, 2,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 7,6, 2,5 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H),
10 2,74 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,50 (ddd, *J* = 16,2, 10,0, 6,1 Hz, 1H), 2,09–1,94 (m, 4H), 1,94–1,63 (m, 6H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

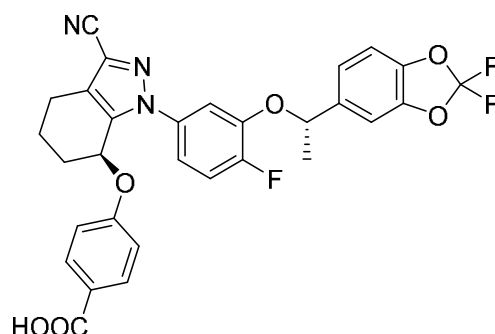
P2:

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,74 min, MS (ESI) m/z 668,3 [M+H]⁺.

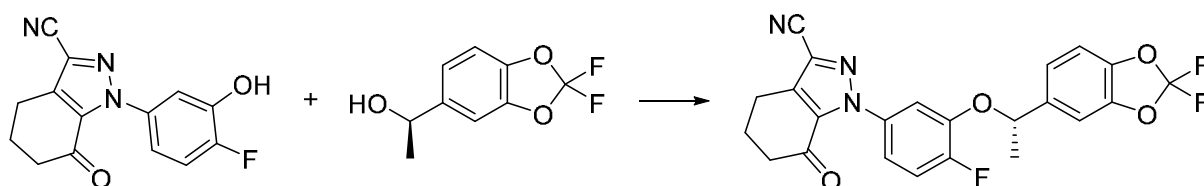
¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,29 (dd, *J* = 16,8, 5,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 11,3, 8,5 Hz, 1H),
15 7,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,79–6,69 (m, 1H), 6,52 (dd, *J* = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,88–4,82 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 2,49 (dd, *J* = 16,0, 9,5 Hz, 1H), 2,12–2,01 (m, 1H), 2,01–1,91 (m, 3H), 1,91–1,71 (m, 6H), 1,56 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 104

20 **Ácido 4-[[[(7S)-3-ciano-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico**



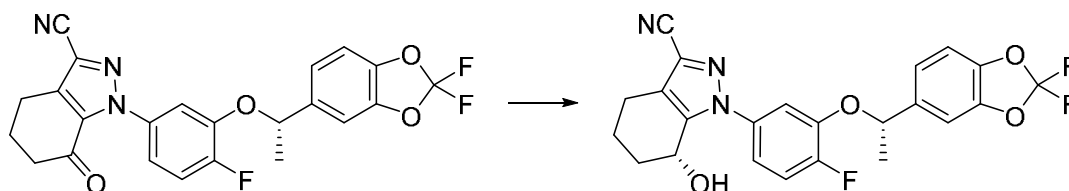
Paso 1. Síntesis de (S)-1-(3-((1S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-4-fluorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonitrilo



- 5 A una solución de 1-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carbonitrilo (Intermediario **D-1d**) (1,00 eq, 150 mg, 0,553 mmol) y (1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**Intermediario C1R**) (1,20 eq, 134 mg, 0,664 mmol) en THF (3 mL) se agregaron trifenilfosfina (2,00 eq, 290 mg, 1,11 mmol), seguido por dietil azodicarboxilato (1,30 eq, 0,11 mL, 0,719 mmol) a 0 °C bajo N₂. La reacción se agitó a ta durante 2 h. Luego la mezcla de reacción se
- 10 concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–20% etil acetato en heptano) para brindar 1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carbonitrilo (145 mg, 0,318 mmol, 57,5 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,20 min. MS (ESI) m/z 454,0 [M-H]⁺.

- 15 *Paso 2. Síntesis de (R)-1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-4-fluorofenil)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonitrilo*

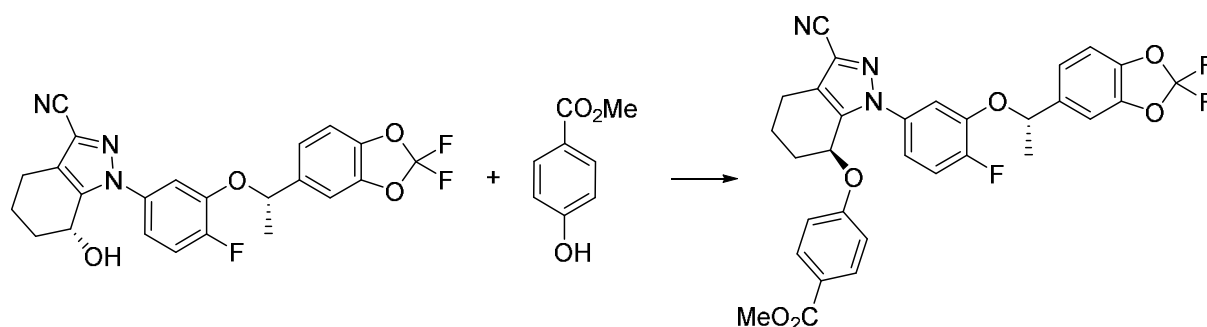


- A una solución de 1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carbonitrilo (1,00 eq, 145 mg, 0,318 mmol) en IPA (4mL) se agregaron y
- 20 RuCl[(R,R)-tSDPEN](p-cimeno) (5 mg), trietilamina (6,76 eq, 0,30 mL, 2,15 mmol), y ácido fórmico (16,4 eq, 0,20 mL, 5,21 mmol) bajo N₂ a 0 °C. La reacción se agitó a 45 °C durante 4 h. Luego la

mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–50% etil acetato en heptano) para brindar (7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carbonitrilo (130 mg, 0,284 mmol, 89,2 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

5 LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,16 min. MS (ESI) m/z 458,0 [M+H]⁺.

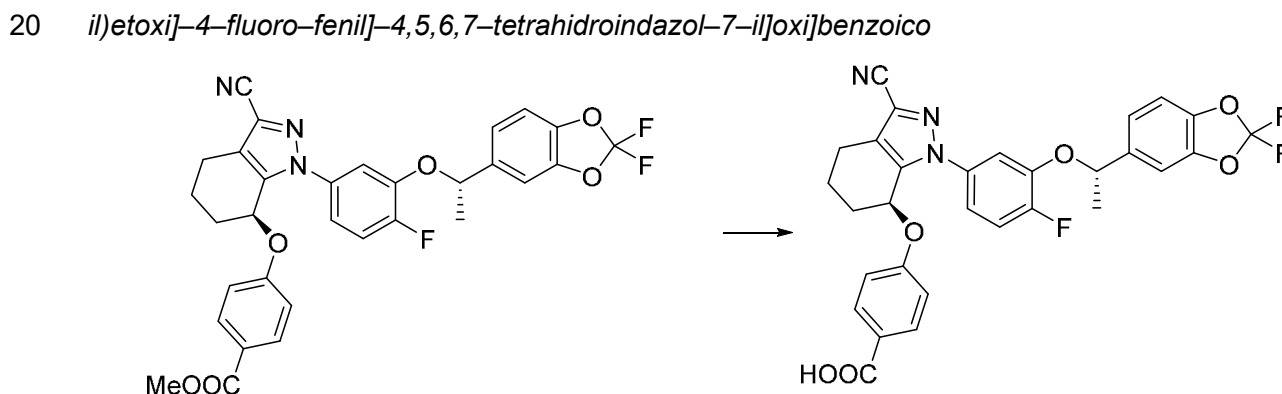
Paso 3. Síntesis de metil 4-(((S)-3-ciano-1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato



A una solución de (7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-7-
 10 hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carbonitrilo (1,00 eq, 80 mg, 0,175 mmol) en THF (3 mL) se
 agregaron trifenilfosfina (2,00 eq, 92 mg, 0,350 mmol), metil 4-hidroxibenzoato (1,20 eq, 32 mg,
 0,210 mmol), y dietil azodicarboxilato (1,30 eq, 0,036 mL, 0,227 mmol) a 0 °C bajo N₂. La reacción
 se agitó a ta durante 1 h. Luego la mezcla se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante
 15 cromatografía en columna de gel de sílice (0–15% etil acetato en heptano) para brindar metil 4-
 [[[7S)-3-ciano-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-
 tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato (110 mg, 0,130 mmol, 74,4 % rendimiento) como un sólido de
 color amarillo.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,37 min. MS (ESI) m/z 592,1 [M+H]⁺.

Paso 4. Síntesis de ácido 4-[[[(7S)-3-ciano-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



A una solución de metil 4-[[[(7S)-3-ciano-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-
 238

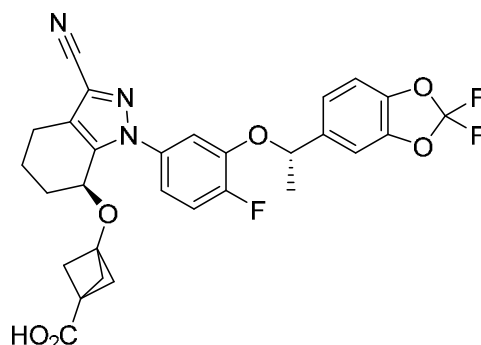
4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato (1,00 eq, 110 mg, 0,130 mmol) en THF (2 mL) y agua (1 mL) se agregó hidróxido de litio (5,00 eq, 16 mg, 0,651 mmol) a ta y agitó durante 18 h. To la solución de reacción se agregó ácido cítrico para ajustar el pH a ~3, luego se extrajo con EA (20 mL x 2). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), luego se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (0,01N NH₄HCO₃ en ACN) para brindar 4-[[[(7S)-3-ciano-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico ácido (35 mg, 0,0606 mmol, 46,5 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,72 min. MS (ESI) m/z 578,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,29–6,96 (m, 6H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,08 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 16,4, 2,7 Hz, 1H), 2,61 (ddd, *J* = 16,5, 10,7, 5,9 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,09–1,71 (m, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

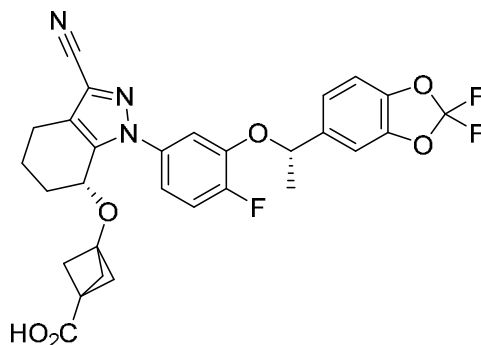
Ejemplo 105 (P1 y P2)

Ácido 3-[[[(7S)-3-ciano-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

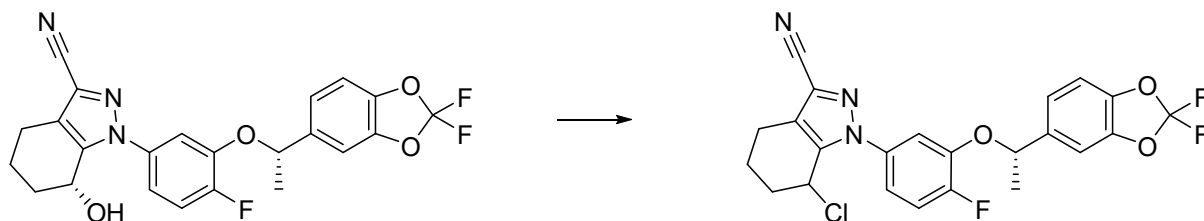


y

Ácido 3-[[[(7R)-3-ciano-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



Paso 1. Síntesis de 7-cloro-1-(3-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)-4-

fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonitrilo

A una solución de (7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carbonitrilo (del Paso 2, **Ejemplo 104**) (1,00 eq, 220 mg, 0,481 mmol), trietilamina (2,50 eq, 0,17 mL, 1,20 mmol) en DCM (5mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (1,50 eq, 0,056 mL, 0,721 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego agua (20 mL) se agregó, extrajo con DCM (20 mL x 2). La solución de DCM combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó (MgSO₄) y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-15% etil acetato en heptano) para brindar 7-cloro-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carbonitrilo (215 mg, 0,452 mmol, 93,9 % rendimiento) como sólido de color amarillo.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,40 min, MS (ESI) m/z 476,0 [M+H]⁺.

Paso 2 y Paso 3 se llevaron a cabo siguiendo los mismos procedimientos del **Ejemplo 74 (P1 y P2)**, Paso 2 y Paso 3.

P1:

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,67 min, MS (ESI) m/z 568,0 [M+H]⁺.

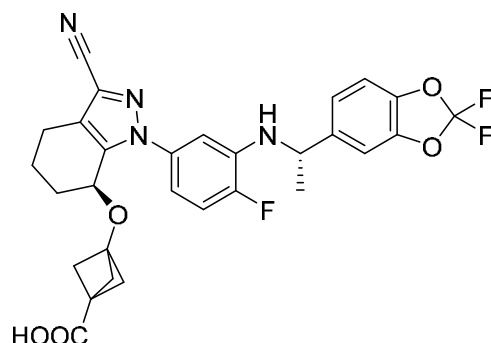
¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,41-7,22 (m, 3H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 1H), 5,55 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,73 (dt, *J* = 16,1, 4,0 Hz, 1H), 2,51 (dt, *J* = 16,4, 8,2 Hz, 1H), 2,12-1,95 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 5H), 1,81-1,70 (m, 4H), 1,67 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

P2: LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,67 min, MS (ESI) m/z 568,0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,37-7,25 (m, 2H), 7,21 (ddd, *J* = 13,4, 7,8, 2,0 Hz, 2H), 7,17-7,06 (m, 2H), 5,58 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,73 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,61-2,40 (m, 1H), 2,02 (dt, *J* = 27,6, 12,4 Hz, 1H), 1,95-1,71 (m, 9H), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

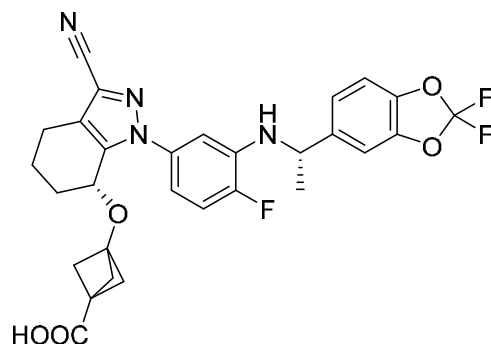
Ejemplo 106 (P1 y P2)

Ácido 3-[[[(7S)-3-ciano-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



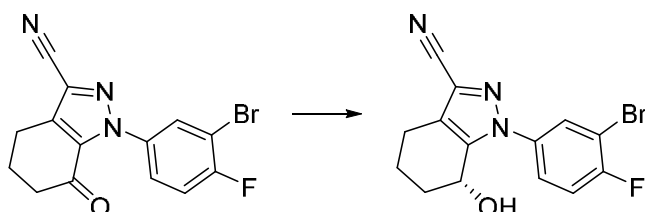
y

Ácido 3-[[[(7R)-3-ciano-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



5

Paso 1. Síntesis de (R)-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonitrilo

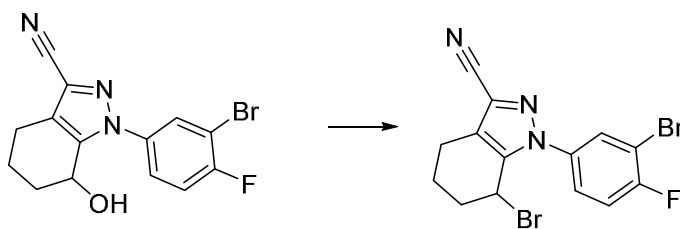


A una solución de 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-indazol-3-carbonitrilo (Intermediario **D-12a**) (1100 mg, 3,29 mmol) en IPA (15 mL) se agregaron RuCl(p-cimeno)[(R,R)-Ts-DPEN] (CAS No.: 192139-92-7) (100 mg, 0,16 mmol), trietilamina (3,0 mL), y ácido fórmico (2,0 mL) a 0 °C bajo N₂. La reacción se agitó a 45 °C durante 1 h. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-20% etil acetato en heptano) para brindar (7R)-1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carbonitrilo (1030 mg, 93,1% rendimiento) como un sólido de color amarillo.

15

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,90 min. MS (ESI) m/z 336,0 [M+H]⁺.

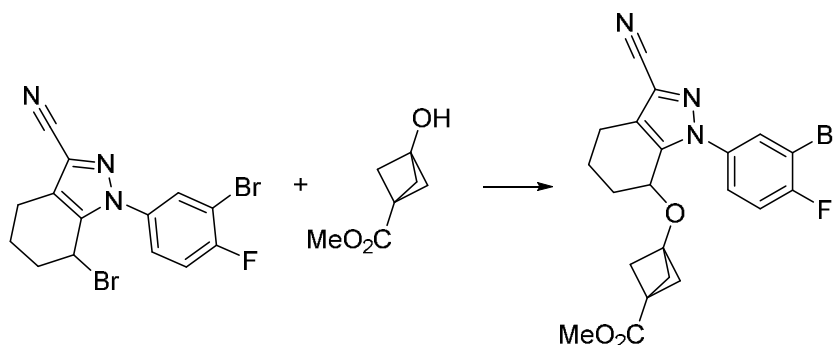
Paso 2. Síntesis de 7-bromo-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonitrilo



A una solución de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carbonitrilo (1000 mg, 2,97 mmol) en DCM (10 mL) se agregó tribromuro de fósforo (0,42 mL, 4,46 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 2 h. Luego agua (20 mL) se agregó y se extrajo con DCM (20 mL x 2). La solución DCM combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó (MgSO₄), filtró y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0–10% etil acetato en heptano) para brindar 7-bromo-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carbonitrilo (840 mg, 70,7%) como un aceite de color marrón.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,18 min. MS (ESI) m/z 397,8 [M+H]⁺.

10 *Paso 3. Síntesis de metil 3-((1-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato*



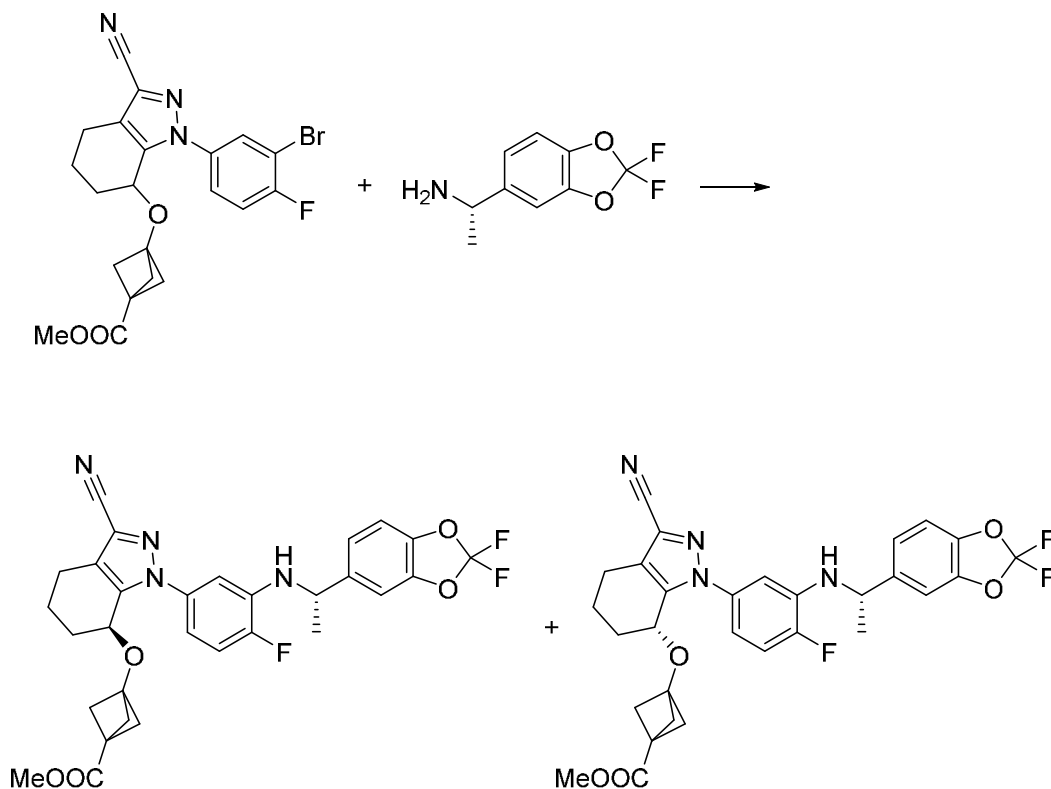
A una solución de metil 3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (329 mg, 2,32 mmol), 2,6-di-ter-butilpiridina (805 mg, 4,21 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron trifluorometanosulfonato de plata (649 mg, 2,53 mmol), 7-bromo-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carbonitrilo (840 mg, 2,10 mmol) a -20 °C bajo N₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Luego agua (20 mL) se agregó y se extrajo con DCM (20 mL x 2). La solución DCM combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó (MgSO₄), filtró y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0–10% etil acetato en heptano) para brindar metil 3-[[1-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (420 mg, 43,5%) como un aceite de color amarillo.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,13 min. MS (ESI) m/z 460,0, 462,0 [M+H]⁺.

Paso 4. Síntesis de metil 3-[[[(7S)-3-ciano-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluorofenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato y

242

metil 3-[[[(7R)-3-ciano-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



A una solución de metil 3-[[1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (1,00 eq, 420 mg, 0,912 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se
 5 agregaron (1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanamina (**Intermediario C-6a**) (1,20 eq, 220 mg, 1,09 mmol), carbonato de cesio (2,00 eq, 595 mg, 1,82 mmol), y GPhos Pd G3 (CAS No.: 2489525-82-6) (0,0604 eq, 50 mg, 0,0552 mmol) bajo N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Luego agua (20 mL) se agregó, extrajo con EA (20 mL x 2). La solución EA combinada se lavó
 10 con salmuera (20 mL), se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-25% etil acetato en heptano) para brindar el compuesto crudo (150 mg). Este producto crudo se separó mediante SFC para brindar metil 3-[[[(7S)-3-ciano-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (65 mg, 0,112 mmol,
 15 12,2 % rendimiento) como un sólido de color blanco y metil 3-[[[(7R)-3-ciano-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (60 mg, 0,103 mmol, 11,3 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 2,27 min. MS (ESI) m/z 581,1 [M+H]⁺.

Paso 5. Síntesis de ácido 3-[[[(7S)-3-ciano-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico y ácido 3-[[[(7R)-3-ciano-1-[3-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-fluoro-fenil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

- 5 Los compuestos del título se obtuvieron mediante hidrólisis de los ésteres siguiendo el protocolo del Paso 7a y 7b de **Ejemplo 94 (P1 y P2)**.

P1:

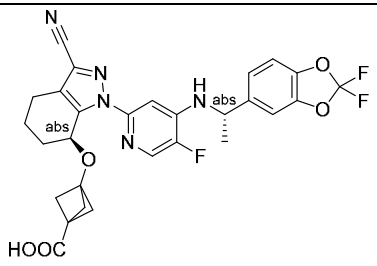
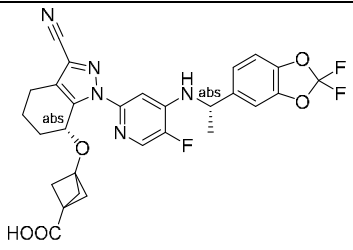
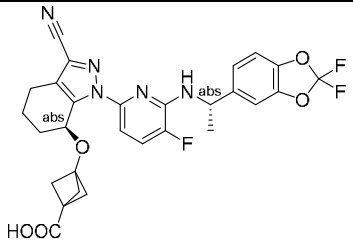
LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,65 min, MS (ESI) m/z 567,0 [M+H]⁺.

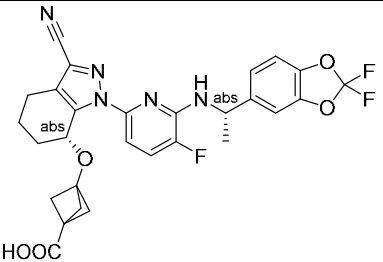
- 10 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,23 (dt, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 7,19–7,05 (m, 2H), 6,68 (ddd, *J* = 8,4, 3,9, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 7,6, 2,5 Hz, 1H), 4,63–4,46 (m, 1H), 4,28 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 2,71 (dt, *J* = 16,2, 4,0 Hz, 1H), 2,57–2,40 (m, 1H), 1,96 (dd, *J* = 14,2, 3,0 Hz, 1H), 1,88–1,73 (m, 5H), 1,67 (dd, *J* = 15,4, 7,3 Hz, 4H), 1,57 (dd, *J* = 17,0, 5,1 Hz, 3H).

P2: LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,65 min, MS (ESI) m/z 567,0 [M+H]⁺.

- 15 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,33–7,20 (m, 1H), 7,14 (ddd, *J* = 18,3, 11,8, 7,5 Hz, 3H), 6,67 (ddd, *J* = 8,4, 3,9, 2,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 7,6, 2,5 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,63 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,69 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,55–2,40 (m, 1H), 2,06–1,93 (m, 1H), 1,87–1,67 (m, 9H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

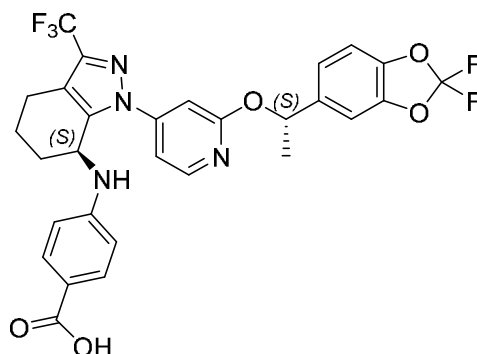
Ejemplos 107 (P1 y P2) y Ejemplos 108 (P1 y P2) se sintetizaron del modo similar del **Ejemplo 106 (P1 y P2)**

Ej. No.	Estructura	Nombre	LCMS/NMR
107 (P1)		Ácido 3-[[[(7S)-3-ciano-1-[4-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-yl]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,72 min, MS (ESI) m/z 568,1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ: 8,04 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,78–4,68 (m, 1H), 2,68 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 2,55–2,37 (m, 1H), 2,03 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 1,99–1,90 (m, 3H), 1,90–1,69 (m, 6H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).
107 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-3-ciano-1-[4-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-yl]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,74 min, MS (ESI) m/z 568,0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ: 8,04 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,30–7,22 (m, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,35 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 4,74 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 2,69 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1H), 2,57–2,40 (m, 1H), 2,07 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 1,98 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 3H), 1,89–1,71 (m, 6H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).
108(P1)		Ácido 3-[[[(7S)-3-ciano-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-yl]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,61 min, MS (ESI) m/z 568,0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ: 7,46 (dd, <i>J</i> = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 5,07 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 2,71 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,59–2,44 (m, 1H), 1,91–1,66 (m, 4H), 1,50 (dd,

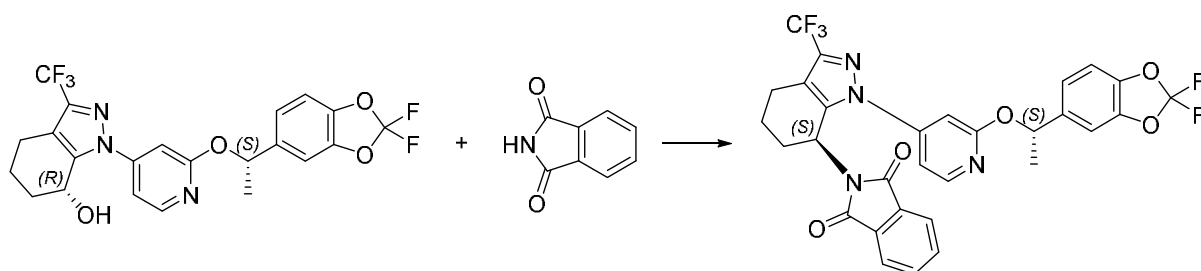
		1-carboxílico	$J = 13,6, 4,1 \text{ Hz, } 6\text{H}), 1,34 \text{ (dd, } J = 9,3, 1,2 \text{ Hz, } 3\text{H}).$
108 (P2)		Ácido 3-[[[(7R)-3-ciano-1-[6-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-5-fluoro-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico	LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,62 min, MS (ESI) m/z 568,1 $[M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ: 7,42 (dt, $J = 29,5, 14,8 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,19 (dd, $J = 12,7, 4,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,13 (dd, $J = 8,3, 1,6 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,02 (d, $J = 8,3 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 6,70 (dt, $J = 16,4, 8,2 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 5,45 (t, $J = 3,5 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 5,22 (q, $J = 7,1 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 2,79–2,62 (m, 1H), 2,62–2,42 (m, 1H), 2,10 (dd, $J = 13,7, 3,8 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 2,05–1,76 (m, 9H), 1,60 (d, $J = 7,1 \text{ Hz, } 3\text{H}$).

Ejemplo 109

Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico



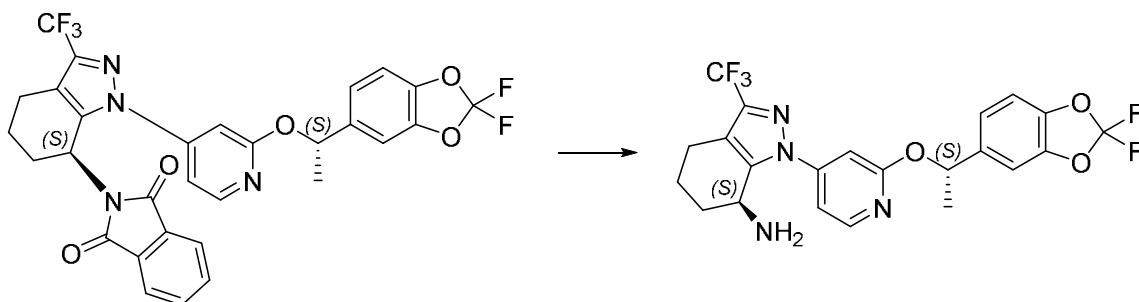
- 5 **Paso 1. Síntesis de 2-[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]isoindolina-1,3-diona**



- A una solución de (7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (del Paso 5, **Ejemplo 24, Método sintético 2**) (1,00 g, 2,07 mmol) en THF seco (8 mL) se agregaron ftalimida (457 mg, 3,10 mmol) y trifenilfosfina (814 mg, 3,10 mmol). La reacción se agitó a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se agregó por goteo dietil azodicarboxilato (0,49 mL, 3,10 mmol) durante un período de 10 min, y la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de finalizar, la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃, 10–100% MeCN) para obtener 2-[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]isoindolina-1,3-diona (1,20 g, 1,96 mmol, 94,70 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,55 min. MS (ESI) m/z 429,0 [M–184+H]⁺.

- Paso 2. Síntesis de (7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-amina**

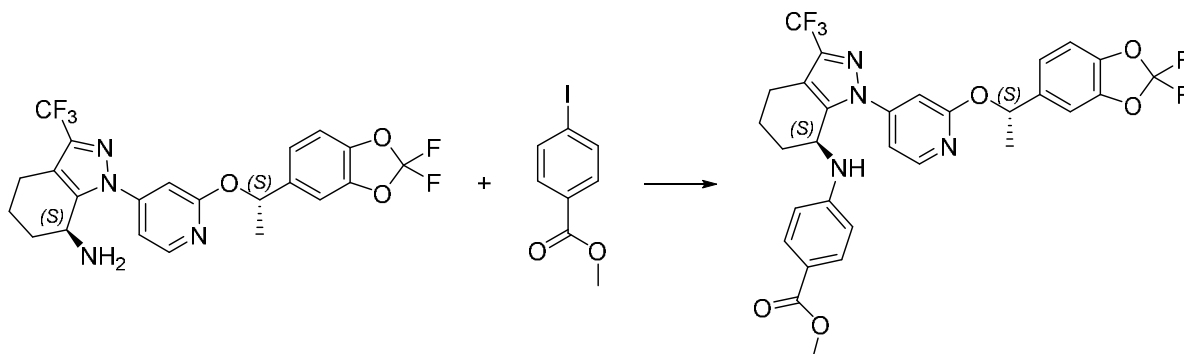


A una solución de 2-[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxy]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]isoindolina-1,3-diona (1,20 g, 1,96 mmol) en metanol (1,5 mL) y THF (1,5 mL) se agregó hidrato de hidrazina (981 mg, 19,6 mmol) ($N_2H_4 \cdot H_2O$) a 0 °C. La reacción se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18)(0,1% NH_4HCO_3 en agua, 10–100% MeCN) para obtener (7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxy]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-amina (800 mg, 1,66 mmol, 84,6 % rendimiento) como un aceite incoloro.

10 LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,77 min. MS (ESI) m/z 299,0 $[M-184+H]^+$.

Método Quiral: Nombre de Columna: OX 4,6*100mm 5um Solvente: MeOH [0,2% NH_3 (7M en MeOH)]; Hallado en 2,046 min; ee: 99,16%

Step3. Síntesis de metil 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxy]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoato



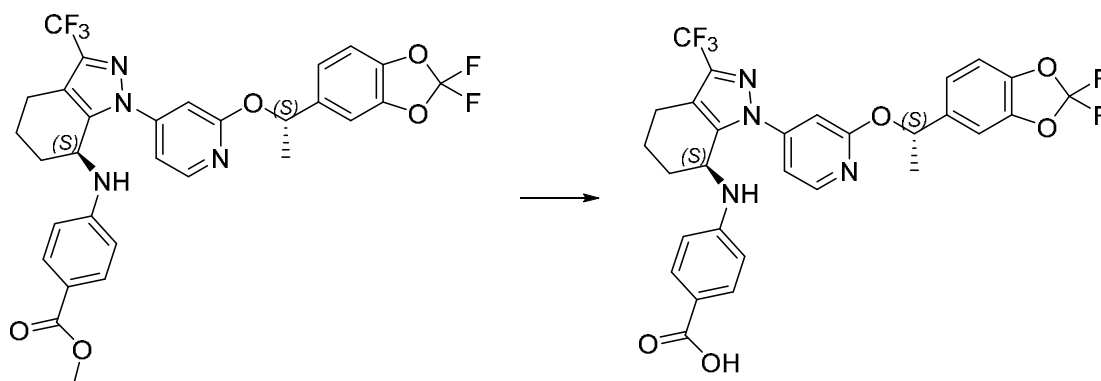
A una solución de (7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxy]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-amina (180 mg, 0,373 mmol) y metil 4-iodobenzoato (147 mg, 0,560 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregaron carbonato de cesio (365 mg, 1,12 mmol) y GPhos Pd G3 (CAS No.: 2489525-82-6) (34 mg, 0,0373 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1,5 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en columna flash (PE: EA=5:1) para brindar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH_4HCO_3 en agua,

10–100% MeCN) para obtener metil 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoato (180 mg, 0,292 mmol, 78,24 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,44 min. MS (ESI) m/z 433,0 [M-184+H]⁺.

- 5 Método Quiral: Nombre de Columna: AD-H 4,6*100 mm 5 µm Solvente: MeOH [0,2%NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 1,667 min; ee: 98,6%

Paso 4. Síntesis de ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico



- 10 A una solución de metil 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino] (80 mg, 0,130 mmol) en metanol (1,5 mL) y THF (1,5 mL) se agregó hidróxido de sodio (1,9 mL, 3,89 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de finalizar, la mezcla de reacción se ajustó a pH 5–6 mediante la adición de ácido cítrico. Luego la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con etil acetato (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% MeCN) para brindar 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico ácido (31 mg, 0,0511 mmol, 39,4 %
- 15
- 20 rendimiento) como un sólido de color blanco.

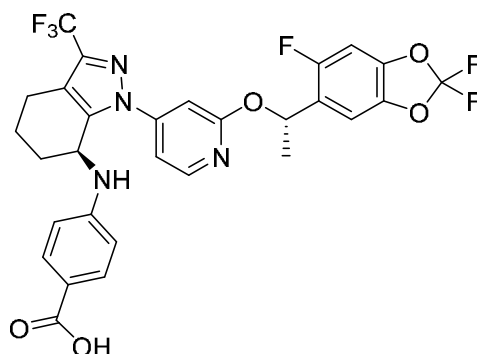
LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,87 min. MS (ESI) m/z 601,0 [M-H]⁻.

Método Quiral: Nombre de Columna: OX 4,6*100 mm 5 µm Solvente: MeOH [0,2% NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 1,796 min; ee: 100%

- ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 5,7, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 19,2, 4,7 Hz, 3H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,96 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 2,89–2,78 (m, 1H), 2,69–2,54 (m, 1H), 2,16–2,06 (m, 1H), 2,03–1,76 (m, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).
- 25

Ejemplo 110

Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2,6-trifluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico



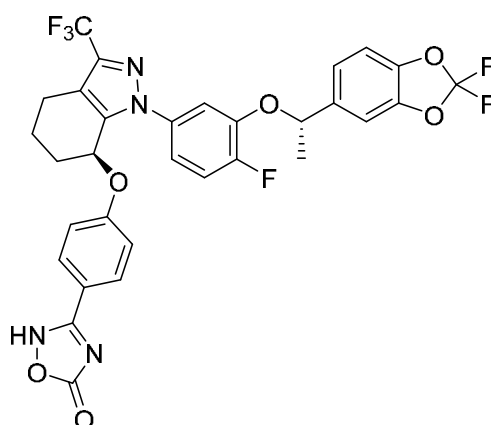
- 5 **Ejemplo 110** se sintetizó de modo similar al **Ejemplo 109** (31 mg, 0,0488 mmol, 61,96 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,90 min, MS (ESI) m/z 619,0 [M-H]⁻, Método Quiral: Nombre de Columna: IG 4,6*100 mm 5 µm Solvente: MeOH [0,2% NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 2,319 min; ee: 98,82%

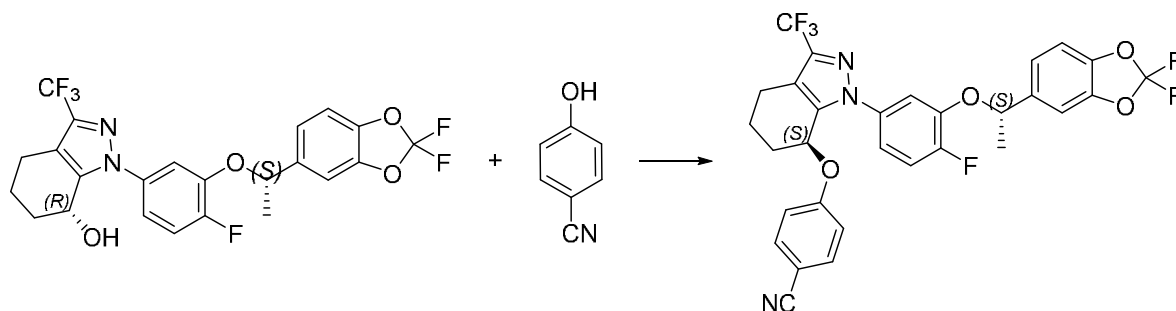
- 10 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 5,6, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,31–6,20 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 2,83 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,70–2,55 (m, 1H), 2,09 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,03–1,77 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 111

- 15 **3-[4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]fenil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona**



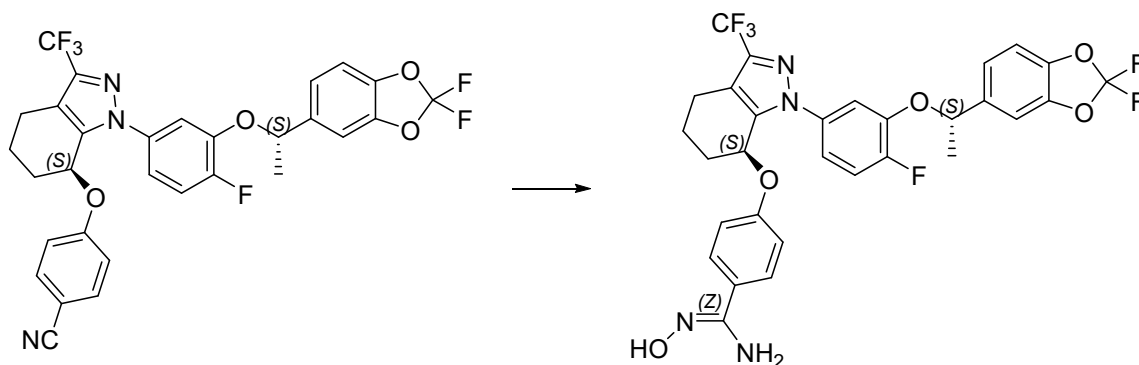
Paso 1. Síntesis de 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzonitrilo



A una solución de (7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-ol (Intermediario obtenido en el Paso 2, **Ejemplo 36**) (150 mg, 0,300 mmol), 4-hidroxibenzonitrilo (43 mg, 0,360 mmol) y trifenilfosfina (118 mg, 0,450 mmol) se agitó en THF seco (3 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se agregó por goteo dietil azodicarboxilato (0,071 mL, 0,450 mmol) durante un período de 10 min, y la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de finalizar, la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante Cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH_4HCO_3 , 10–100% MeCN) para brindar 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-il]oxi]benzonitrilo (110 mg, 0,183 mmol, 61,0 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,37 min. MS (ESI) m/z 602,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2. Síntesis de 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-il]oxi]-N'-hidroxi-benzamidina

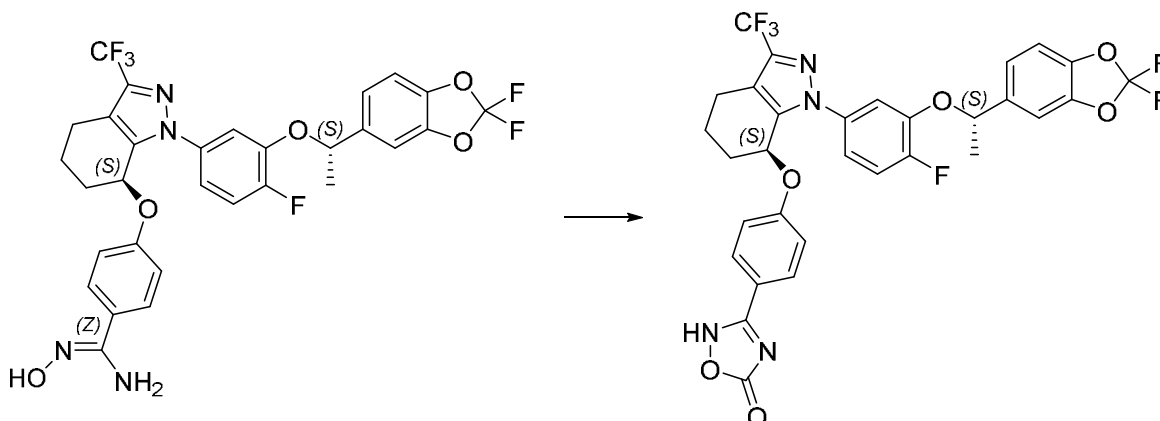


A una solución de 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-il]oxi]benzonitrilo (110 mg, 0,183 mmol) en metanol (1,5 mL) y THF (1,5 mL) se agregó hidroxilamina (6,0 mg, 0,183 mmol) (50% NH_2OH ac). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con etil acetato (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y secó sobre Na_2SO_4 y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1%

NH₄HCO₃ en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-N'-hidroxi-benzamidina (100 mg, 0,158 mmol, 86,1 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,87 min. MS (ESI) m/z 635,0 [M+H]⁺.

- 5 **Paso 3. Síntesis de 3-[4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]fenil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona**



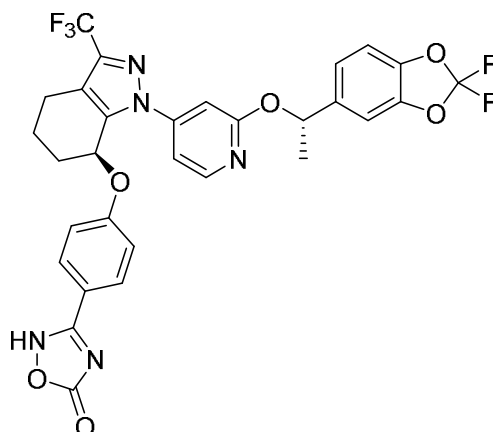
A una solución de 4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]-N'-hidroxi-benzamidina (80 mg, 0,126 mmol) en etil acetato (2 mL) se agregó N,N'-carbonildiimidazol (102 mg, 0,630 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con etil acetato (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄ y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% MeCN) para brindar 3-[4-[[[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-fluoro-fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]fenil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (28 mg, 0,0418 mmol, 33,14 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,84 min, MS (ESI) m/z 659,0 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,77–7,68 (m, 2H), 7,19–7,04 (m, 6H), 7,02–6,96 (m, 2H), 5,49 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,14 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,67–2,55 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,05–1,81 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 112

3-[4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]fenil]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



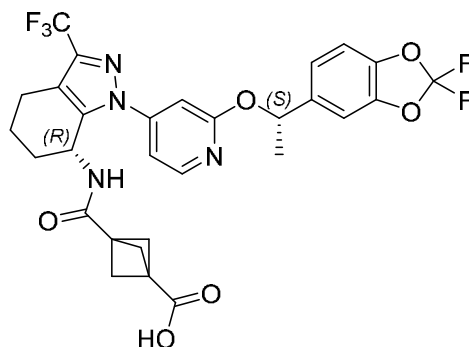
Ejemplo 112 se sintetizó de modo similar al **Ejemplo 111** (27 mg, 0,0412 mmol, 50,86 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,83 min, MS (ESI) m/z 642 $[M-H]^-$.

- 5 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,23–7,12 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,04–6,96 (m, 3H), 6,05 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,88 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,70–2,56 (m, 1H), 2,30 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,07–1,84 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

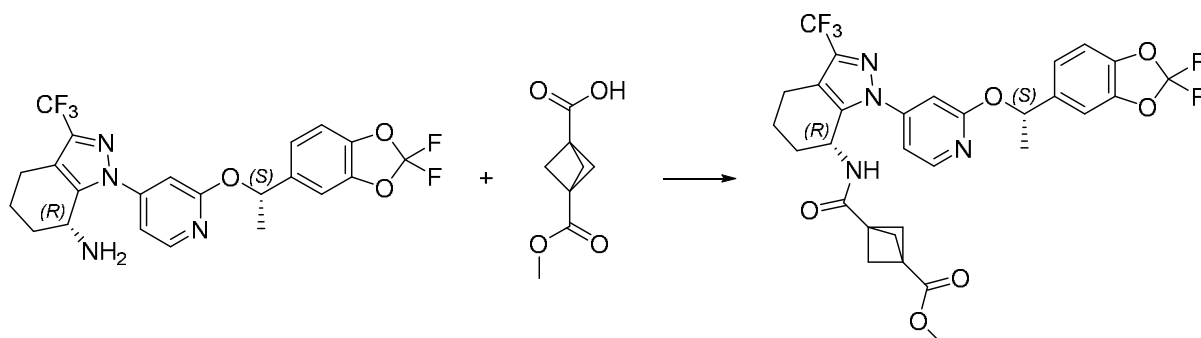
Ejemplo 113

- 10 **Ácido** 3-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]carbamoil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico



Paso 1. Síntesis de metil 3-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]carbamoil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato

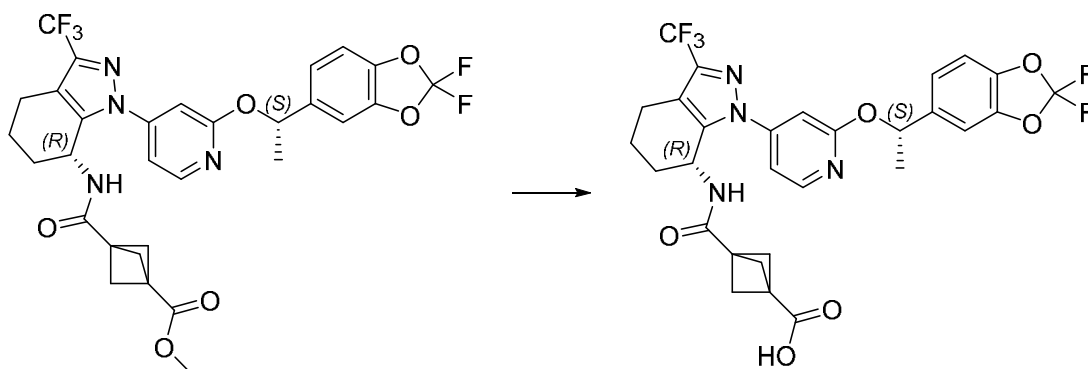
15



A una solución de (7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-amina (obtenido de modo similar al **Ejemplo 109**, Paso 1 a Paso 3) (60 mg, 0,124 mmol), ácido 3-metoxicarbonilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (25 mg, 0,149 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,187 mmol) en DCM (3 mL) se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (36 mg, 0,187 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (PE : EA = 5 : 1) para brindar metil 3-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]carbamoil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (50 mg, 0,0788 mmol, 63,3 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,21 min. MS (ESI) m/z 451,0 [M-184+H]⁺.

Paso 2. Síntesis de ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]amino]benzoico



Los compuestos del título se obtuvieron mediante hidrólisis de los ésteres obtenidos anteriormente siguiendo el protocolo del Paso 7a y 7b de **Ejemplo 94**.

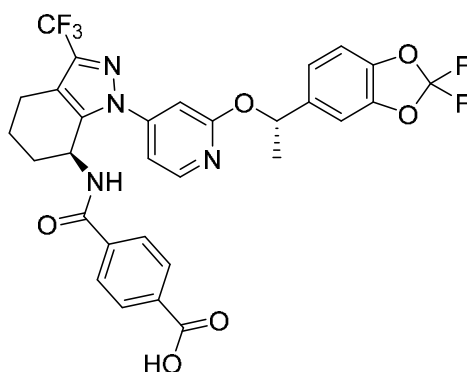
LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,68 min. MS (ESI) m/z 619,0 [M-H]⁻.

Método Quiral: Nombre de Columna: (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 5 µm Solvente: EtOH [0,2% NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 1,390 min; ee: 100%

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,16 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32–7,25 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 5,6, 1,7$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,21 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,43 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,75–2,61 (m, 2H), 2,13–2,02 (m, 1H), 1,95–1,78 (m, 8H), 1,76–1,66 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

5 Ejemplo 114

Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]carbamoil]benzoico



El compuesto de **Ejemplo 114** se sintetizó de modo similar al **Ejemplo 113** usando ácido 4-metoxycarbonilbenzoico en lugar de ácido 3-metoxycarbonilbencilo[1.1.1]pentano-1-carboxílico.

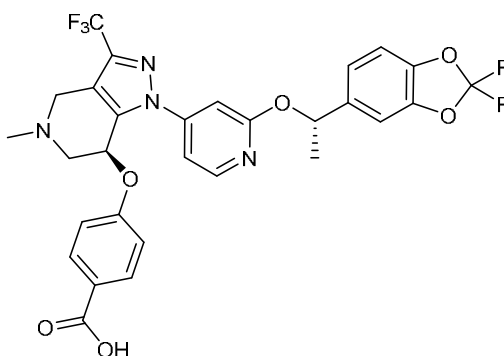
LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,75 min. MS (ESI) m/z 629,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Método Quiral: Nombre de Columna: OJ-H 4,6*100 mm 5 μm Solvente: MeOH [0,2% NH_3 (7M en MeOH)]; Hallado en 1,400 min; ee: 100%

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,09 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,19–7,06 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,06 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,83–2,65 (m, 2H), 2,24–2,11 (m, 1H), 2,05–1,83 (m, 3H), 1,47 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

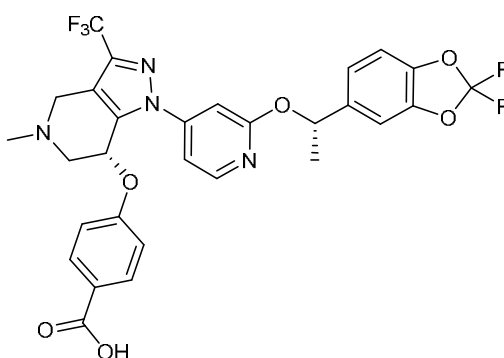
Ejemplo 115 (P1 y P2)

Ácido 4-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-7-il]oxi]benzoico



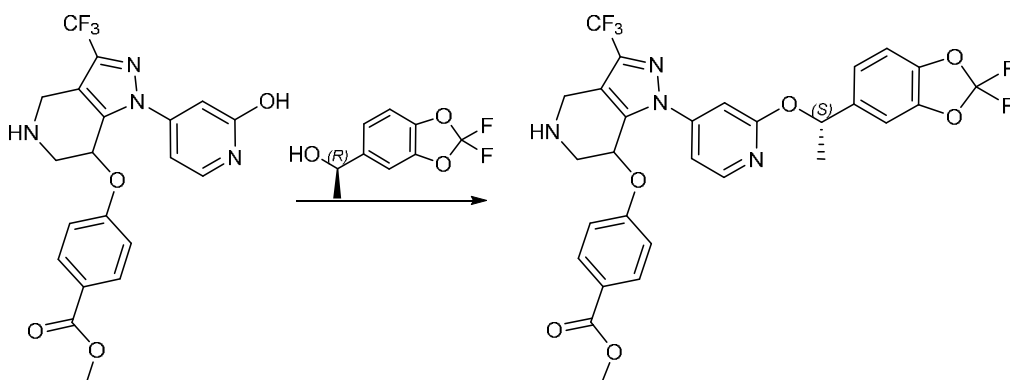
y

Ácido 4-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-7-il]oxi]benzoico



5

Paso 1. Síntesis de metil 4-((1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-7-il)oxi)benzoato

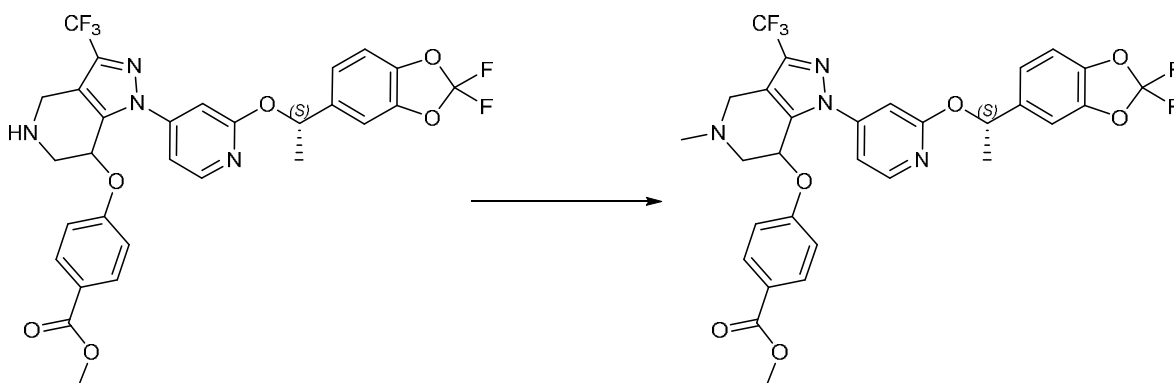


A una solución de metil 4-[[1-(2-hidroxi-4-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-7-il]oxi]benzoato (Intermediario **E1**) (650 mg, 1,50 mmol) y (1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**Intermediario C-1R**) (333 mg, 1,65 mmol) en THF (10 mL) se agregaron trietilfosfina (1177 mg, 4,49 mmol) y dietil azodicarboxilato (0,36 mL, 2,24 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de

sílice (0% a 30% etil acetato en éter de petróleo) para obtener (240 mg, 23,3 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,35 min. MS (ESI) m/z 619,0 $[M+H]^+$.

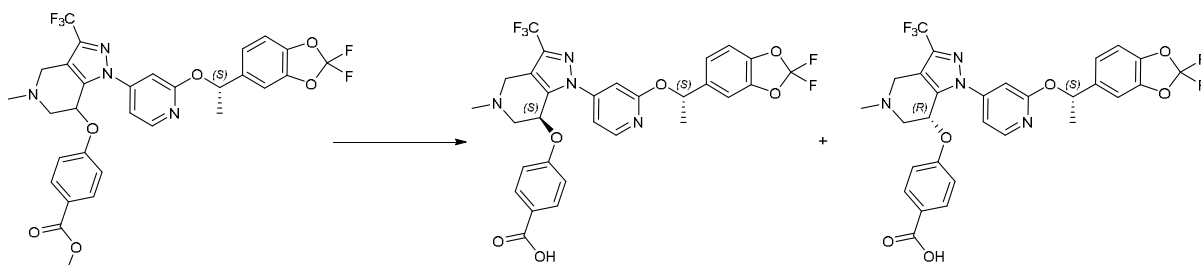
Paso 2. Síntesis de metil 4-((1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-7-il)oxi)benzoato



A una solución de metil 4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-7-il]oxi]benzoato (240 mg, 0,39 mmol) en THF (10 mL) se agregó carbonato de potasio (161 mg, 1,16 mmol), seguido por metil yoduro (0,049 mL, 0,78 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (0% a 40% etil acetato en éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (100 mg, 39,9 % rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,57 min. MS (ESI) m/z 633,2 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de ácido 4-(((S)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-7-il)oxi)benzoico y ácido 4-(((R)-1-(2-((S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etoxi)piridina-4-il)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-7-il)oxi)benzoico



A una solución de metil 4-[[1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-7-il]oxi]benzoato (100 mg, 0,16 mmol) en metanol (2 mL)/ THF (2 mL)/ agua (1 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (33

mg, 0,79 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), el pH se ajustó a ~5 con ácido cítrico, y luego se extrajo con etil acetato (15 mL x 3). La solución EA se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (NH₄HCO₃ condición) para proporcionar una mezcla racémica que luego se separó mediante SFC para obtener **P1** (23 mg, 23,1 % rendimiento) como un sólido de color blanco y **P2** (30 mg, 30,2 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

P1:

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,76 min. MS (ESI) m/z 619,0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,17 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 3H), 7,06 (dd, *J* = 24,8, 6,7 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,16 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,22–3,14 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

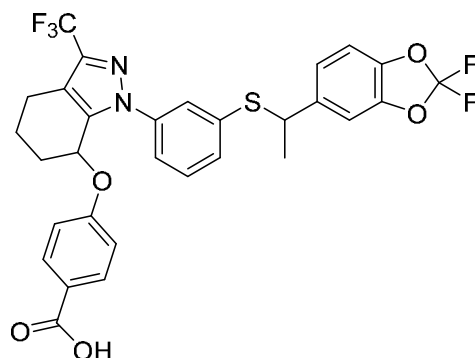
P2:

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,77 min, MS (ESI) m/z 619,0 [M+H]⁺.

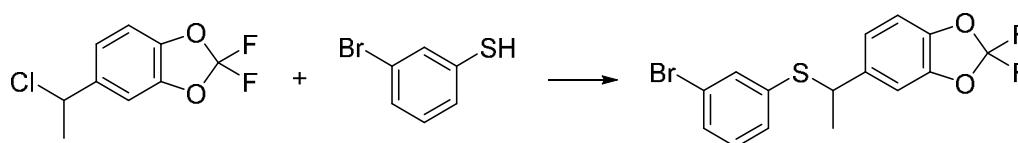
¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,17 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,23–7,14 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,17 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,21–3,16 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 12,8, 3,4 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 116

Ácido 4-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]sulfanil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



Paso 1. Síntesis de 5-(1-((3-bromofenil)tio)etil)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol



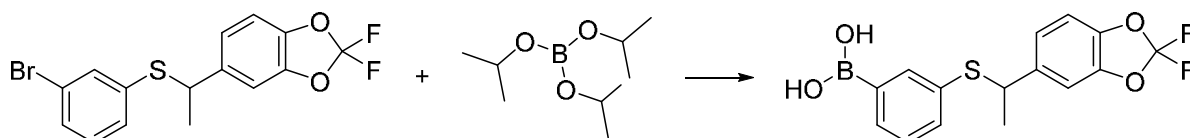
A una solución de 5-(1-cloroetil)-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (**Intermediario C-4**) (1,00 eq, 1,80

g, 8,16 mmol) y 5-(1-cloroetil)-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (1,00 eq, 1,80 g, 8,16 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregaron carbonato de potasio (5,00 eq, 5639 mg, 40,8 mmol) y yoduro de potasio (0,0500 eq, 68 mg, 0,408 mmol). La reacción se agitó a 66 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (PE : EA = 10 : 1) para brindar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante una cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% MeCN) para brindar 5-[1-(3-bromofenil)sulfaniletíl]-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (2,40 g, 6,11 mmol, 74,8 % rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS (Método 3): Tiempo de retención = 2,49 min. MS: no observado.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (s, 2H), 7,41 (ddd, *J* = 7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,36–7,28 (m, 2H), 7,27–7,18 (m, 2H), 4,77 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

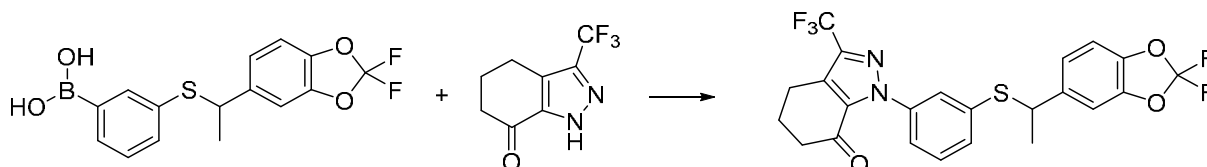
Paso 2. Síntesis de ácido (3-((1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)tio)fenil)borónico



A una solución de 5-[1-(3-bromofenil)sulfaniletíl]-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (1,00 eq, 1,00 g, 2,68 mmol) en THF seco (10 mL) se agregó *n*-butillitio (1,00 eq, 1,1 mL, 2,68 mmol) a –78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Una solución de triisopropil borato (1,50 eq, 0,93 mL, 4,02 mmol) en THF seco (5 mL) se agregó por goteo con agitación a –78 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, luego se dejó entibiar a temperatura ambiente durante un período de 1 h. Ácido clorhídrico (2,00 eq, 2,7 mL, 5,36 mmol) se agregó con agitación y la mezcla resultante se concentró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% TFA en agua, 10–100% ACN) para brindar [3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfanil]fenil]borónico ácido (480 mg, 1,35 mmol, 50,3 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,96 min. MS (ESI) *m/z* 337,2 [M–H][–].

Paso 3. Síntesis de 1-(3-((1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)tio)fenil)-3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-7H-indazol-7-ona

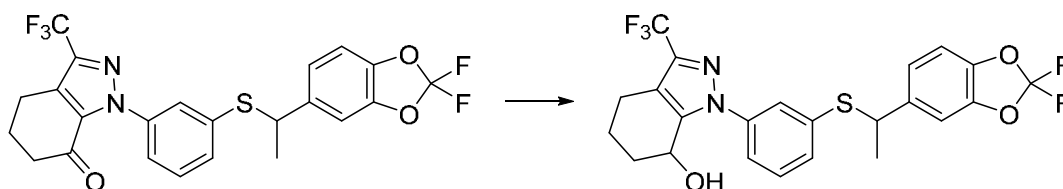


A una solución de [3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfanil]fenil]borónico ácido (1,00 eq, 480 mg, 1,42 mmol) y 3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidroindazol-7-ona (Intermediario **D-1**) (1,00

eq, 290 mg, 1,42 mmol) in DCE (12 mL) se agregaron trietilamina (1,00 eq, 0,20 mL, 1,42 mmol) y acetato de cobre (II) monohidrato (0,200 eq, 57 mg, 0,284 mmol). La mezcla luego de agitó a 60°C durante 24 h con aire. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% MeCN) para brindar 1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfanil]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (100 mg, 0,191 mmol, 13,4 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-Masa (Método 4): Tiempo de retención = 2,44 min. MS (ESI) m/z 497,1 [M+H]⁺.

Paso 4. Síntesis de 1-(3-((1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)tio)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ol

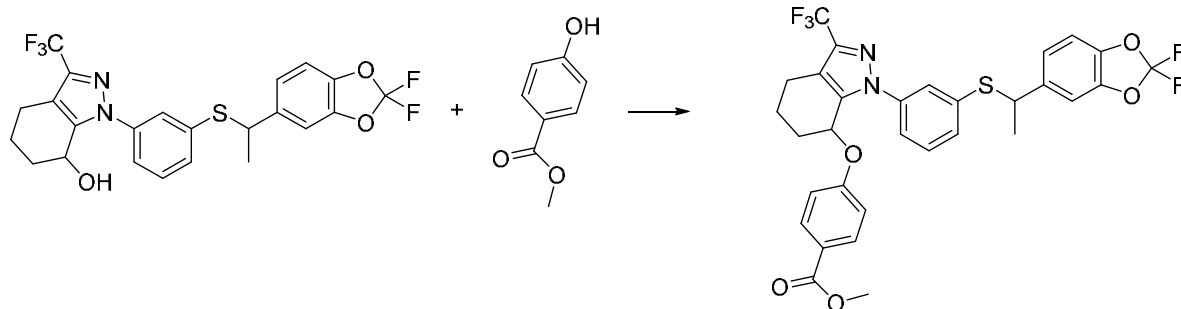


A una solución de 1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfanil]fenil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (1,00 eq, 100 mg, 0,201 mmol) en metanol (2mL) se agregó borohidruro de sodio (1,20 eq, 9,1 mg, 0,242 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% MeCN) para brindar 1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfanil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (50 mg, 0,100 mmol, 49,80 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC-Masa (Método 4): Tiempo de retención = 2,39 min. MS (ESI) m/z 499,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81–7,74 (m, 1H), 7,66 (dddd, J = 15,9, 8,0, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42–7,37 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,74 (qd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 4,63 (dt, J = 15,0 Hz, 1H), 2,74–2,64 (m, 1H), 2,49–2,42 (m, 1H), 1,98–1,86 (m, 2H), 1,80–1,66 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

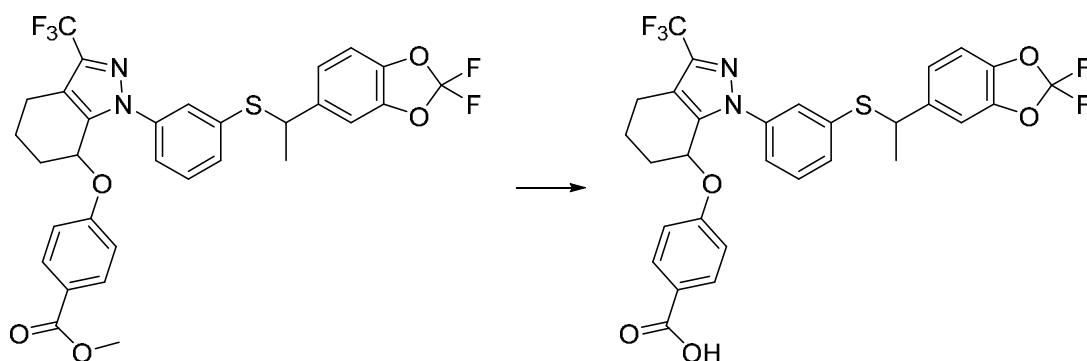
Paso 5. Síntesis de metil 4-((1-(3-((1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)tio)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoato



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento en el Paso 3, **Ejemplo 36**.

LC-Masa (Método 4): Tiempo de retención = 2,22 min. MS (ESI) m/z 633,1 $[M+H]^+$.

Paso 6. Síntesis de ácido 4-((1-(3-((1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)tio)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)oxi)benzoico



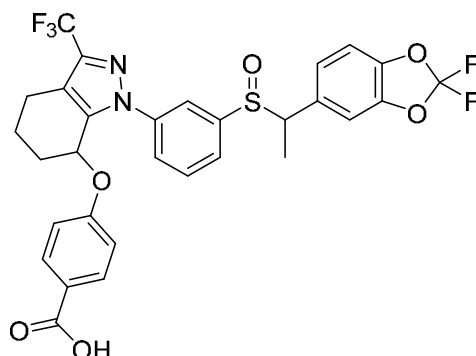
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento en el Paso 4, **Ejemplo 36**.

LC-Masa (Método 4): Tiempo de retención = 1,66 min. MS (ESI) m/z 619,2 $[M+H]^+$.

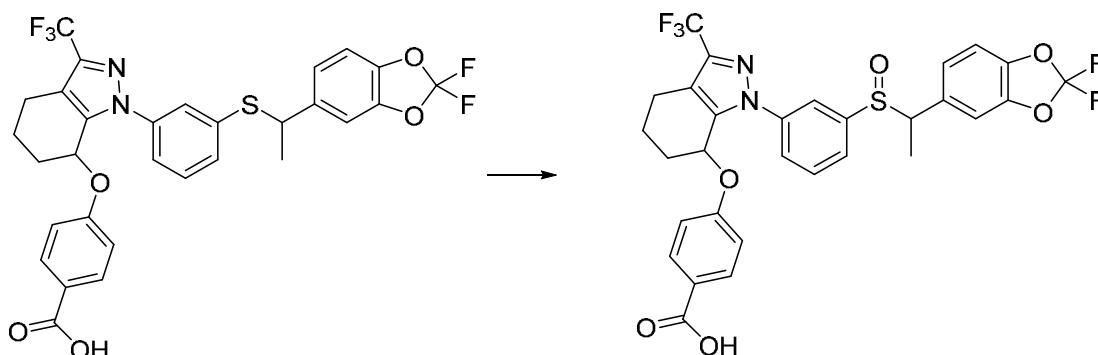
^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,98–7,88 (m, 2H), 7,59–7,50 (m, 1H), 7,46–7,37 (m, 1H), 7,29–7,08 (m, 3H), 6,91 (dddd, J = 22,3, 10,0, 9,1, 5,0 Hz, 4H), 5,53 (dd, J = 7,2, 3,0 Hz, 1H), 4,14 (dq, J = 62,4, 7,0 Hz, 1H), 2,87 (ddd, J = 3,4, 2,5, 1,3 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 11,3, 10,6, 5,8 Hz, 1H), 2,36–2,23 (m, 1H), 2,08–1,78 (m, 3H), 1,42 (dd, J = 7,0, 1,3 Hz, 3H).

Ejemplo 117

Ácido 4-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfinil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



Paso 1. Síntesis de ácido 4-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfinil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



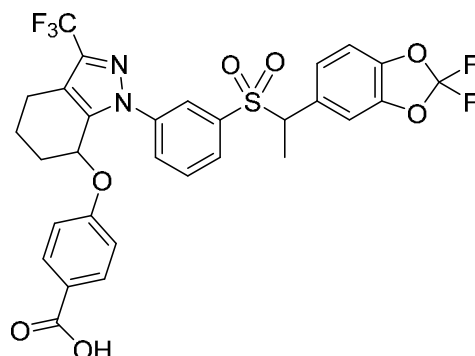
- 5 A una solución de ácido 4-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfanil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico (1,00 eq, 28 mg, 0,0453 mmol) en DCM (2,5 mL) se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,00 eq, 7,8 mg, 0,0453 mmol). La reacción se agitó a ta durante 20 min, y el progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de que la reacción finalizó, la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía flash
- 10 de fase inversa (C18) (0,1% NH_4HCO_3 en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar 4-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfinil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico ácido (22 mg, 0,0347 mmol, 76,6 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LC–Masa (Método 4): Tiempo de retención = 1,80 min, MS (ESI) m/z 635,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

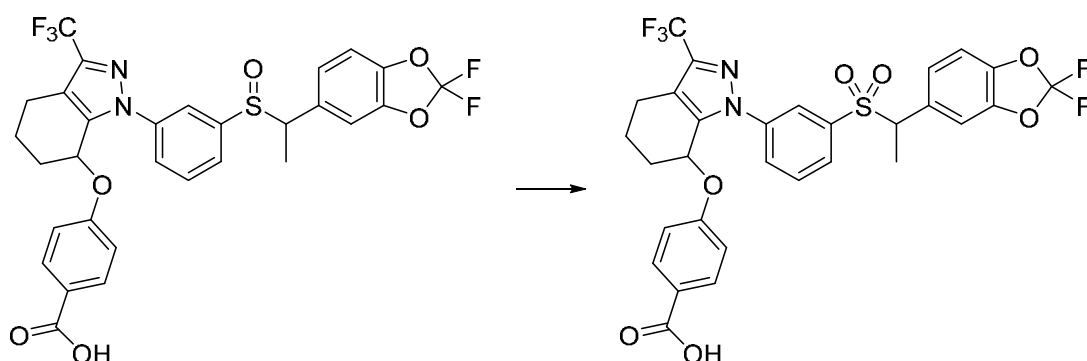
- ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,03–7,90 (m, 2H), 7,76–7,38 (m, 3H), 7,32–6,48 (m, 6H), 5,73 (ddd, J = 17,7, 8,6, 5,5 Hz, 1H), 3,72 (ddq, J = 60,6, 20,9, 7,2 Hz, 1H), 2,94–2,83 (m, 1H), 2,65 (ddd, J = 16,7, 10,4, 5,9 Hz, 1H), 2,37–2,21 (m, 1H), 2,05–1,87 (m, 3H), 1,60–1,35 (m, 3H).
- 15

Ejemplo 118

Ácido 4-[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etilsulfonil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



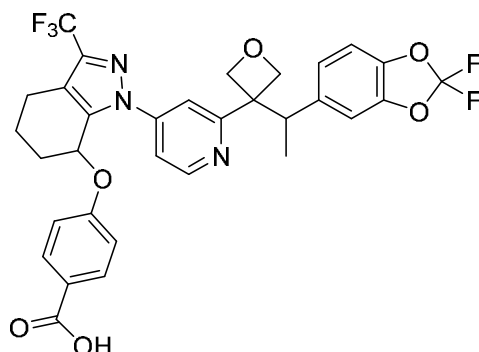
Paso 1. Síntesis de ácido 4-[[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etilsulfonil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



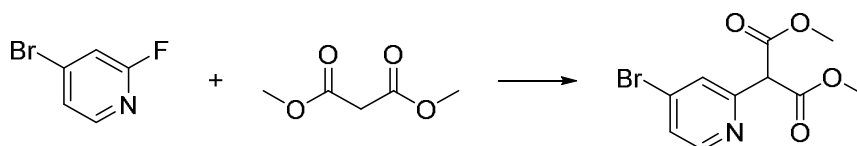
- 5 A una solución de ácido 4-[[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etilsulfonil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico (1,00 eq, 14 mg, 0,0221 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,00 eq, 3.8 mg, 0,0221 mmol). La reacción se agitó a ta durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar 4-[[[1-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etilsulfonil]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico ácido (8,0 mg, 0,0123 mmol, 55,7 % rendimiento) como un sólido de color blanco.
- 10 LC-Masa (Método 3): Tiempo de retención = 2,23 min, MS (ESI) m/z 651,2 [M+H]⁺.
- ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,04–7,85 (m, 4H), 7,62–7,42 (m, 2H), 7,12–6,94 (m, 4H), 6,79 (ddd, J = 12,6, 8,4, 1,7 Hz, 1H), 5,75 (dt, J = 27,8, 2,8 Hz, 1H), 4,05 (dq, J = 130,9, 7,1 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 19,0, 2,4 Hz, 1H), 2,65 (ddd, J = 11,1, 9,1, 5,3 Hz, 1H), 2,38–2,22 (m, 1H), 2,05–1,87 (m, 3H), 1,51 (dd, J = 28,1, 7,1 Hz, 3H).
- 15

Ejemplo 119

4-[[[1-[2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]oxetan-3-il]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



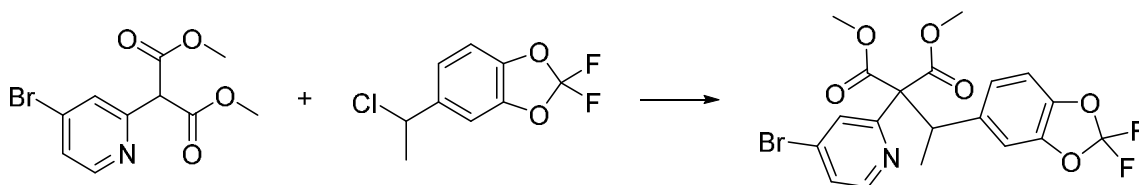
Paso 1. Síntesis de dimetil 2-(4-bromo-2-piridil)propanodioato



A una solución de 4-bromo-2-fluoro-piridina (18,00 g, 102 mmol) y dimetil malonato (12 mL, 102 mmol) en DMSO (120 mL) se agregó carbonato de cesio (99,97 g, 307 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la torta de filtrado se enjuagó con EA (100 mL x 3). El filtrado se lavó con agua (100 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar dimetil 2-(4-bromo-2-piridil)propanodioato (6,80 g, 23,6 mmol, 23,1 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,51 min. MS (ESI) m/z 288,0, 290,0 [M+H]⁺.

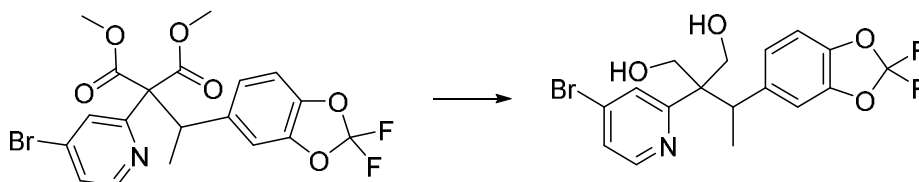
Paso 2. Síntesis de dimetil 2-(4-bromo-2-piridil)-2-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]propanodioato



A una solución de dimetil 2-(4-bromo-2-piridil)propanodioato (4,50 g, 15,6 mmol) y 5-(1-cloroetil)-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (4,13 g, 18,7 mmol) en DMF (20 mL) se agregó carbonato de potasio (6,48 g, 46,9 mmol) y bromuro de sodio (161 mg, 1,56 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar dimetil 2-(4-bromo-2-piridil)-2-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]propanodioato (6,50 g, 13,8 mmol, 88,1 % rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,22 min. MS (ESI) m/z 472,0, 474,0 $[M+H]^+$.

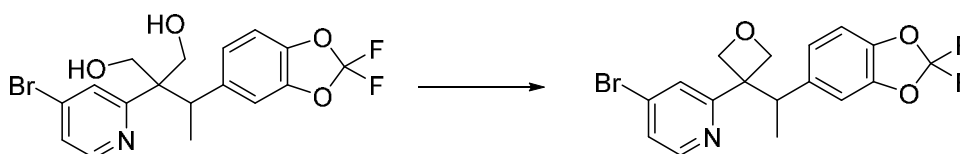
Paso 3. Síntesis de 2-(4-bromo-2-piridil)-2-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]propano-1,3-diol



- 5 A una solución de dimetil 2-(4-bromo-2-piridil)-2-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]propanodioato (4,50 g, 9,53 mmol) en DCM (30 mL) se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1,36 g, 9,53 mmol) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. La reacción se desactivó con solución de sal de Rochelle saturada acuosa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y se extrajo con etil acetato (30 mL x 3). Las fases orgánicas se
10 combinaron y lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4 , y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (PE : EA = 1 : 1) para brindar 2-(4-bromo-2-piridil)-2-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]propano-1,3-diol (1,80 g, 4,32 mmol, 45,3 % rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,86 min. MS (ESI) m/z 416,0 $[M+H]^+$.

- 15 *Paso 4. Síntesis de 4-bromo-2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]oxetan-3-il]piridina*

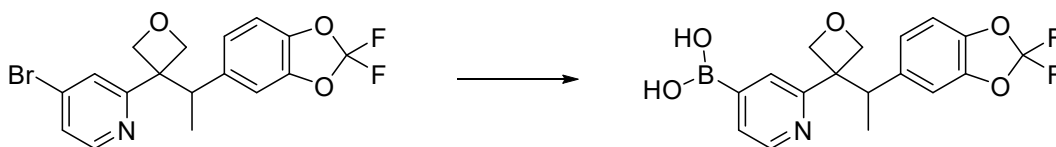


- A una solución de 2-(4-bromo-2-piridil)-2-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]propano-1,3-diol (450 mg, 1,08 mmol) en tolueno seco (8 mL) se agregaron zinc dimetilditiocarbamato (CAS #: 137-30-4) (1323 mg, 4,32 mmol) y trifenilfosfina (296 mg, 1,13 mmol). La reacción se agitó a
20 ta bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se agregó por goteo dietil azodicarboxilato (0,18 mL, 1,13 mmol) durante un período de 10 min, y se agitó a 40°C durante 8 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtrado se lavó con EA. El filtrado se lavó con agua (50 mL), la capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH_4HCO_3 , 10-100% acetonitrilo) para brindar 4-bromo-2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]oxetan-3-il]piridina (350 mg, 0,879 mmol, 81,3 %
25 rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,13 min. MS (ESI) m/z 397,9, 399,9 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis de ácido [2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]oxetan-3-il]-4-

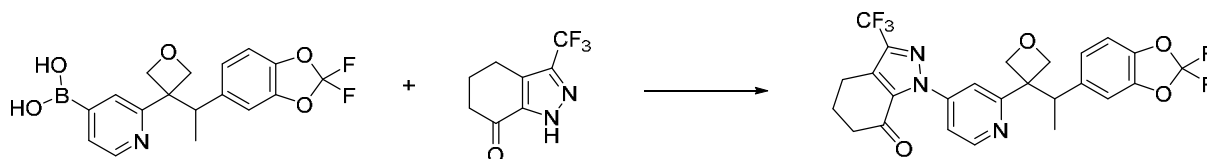
piridil]borónico



A una solución de 4-bromo-2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]oxetan-3-yl]piridina (300 mg, 0,753 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se agregó bis(pinacolato)diboro (1,20 eq, 230 mg, 0,904 mmol), acetato de potasio (222 mg, 2,26 mmol) y complejo de diclorometano 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) dicloruro (Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂) (62 mg, 0,0753 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N₂. La mezcla luego se concentró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10-100% MeOH) para brindar ácido [2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]oxetan-3-yl]-4-piridil]borónico (230 mg, 0,633 mmol, 84,0 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,58 min. MS (ESI) m/z 362,0 [M+H]⁺.

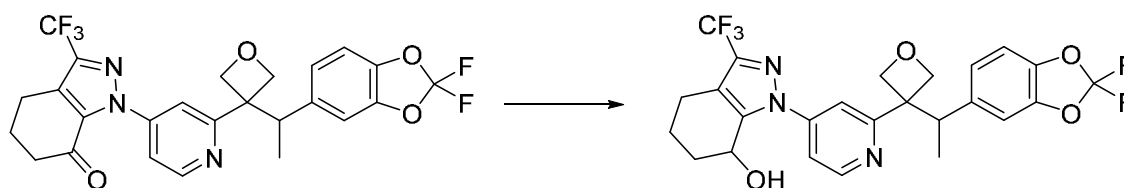
Paso 6. Síntesis de 1-[2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]oxetan-3-yl]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona



A una solución de [2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]oxetan-3-yl]-4-piridil]borónico ácido (230 mg, 0,633 mmol) y 3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahydroindazol-7-ona (129 mg, 0,633 mmol) en DCM (15 mL) se agregaron trietilamina (0,088 mL, 0,633 mmol) y acetato de cobre (II) monohidrato (63 mg, 0,317 mmol). La mezcla luego se agitó a ta durante 24 h con oxígeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío, purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10-100% acetonitrilo) para brindar 1-[2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]oxetan-3-yl]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (120 mg, 0,230 mmol, 36,3 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,20 min. MS (ESI) m/z 522,0 [M+H]⁺.

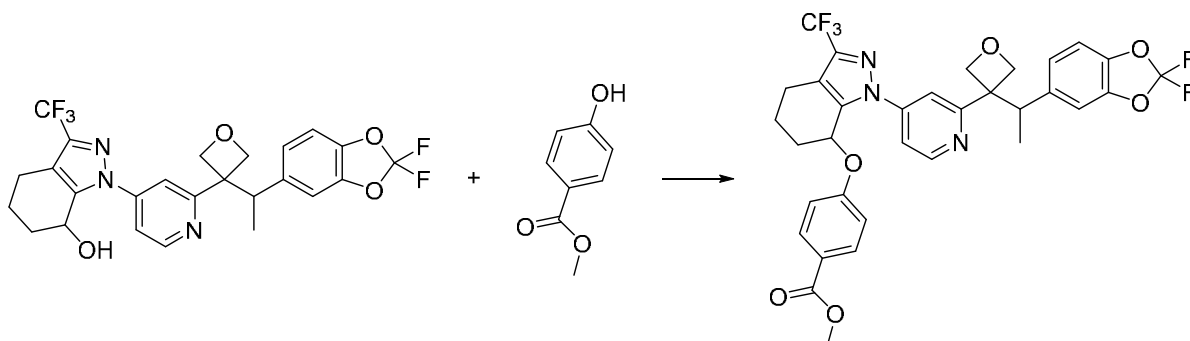
Paso 7. Síntesis de 1-[2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etil]oxetan-3-yl]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydroindazol-7-ol



A una solución de 1-[2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]oxetan-3-il]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-4H-indazol-7-ona (70 mg, 0,134 mmol) en metanol (2 mL) se agregó borohidruro de sodio (6,1 mg, 0,161 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla luego se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar 1-[2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]oxetan-3-il]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (60 mg, 0,115 mmol, 85,3 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,14 min. MS (ESI) m/z 524,1 [M+H]⁺.

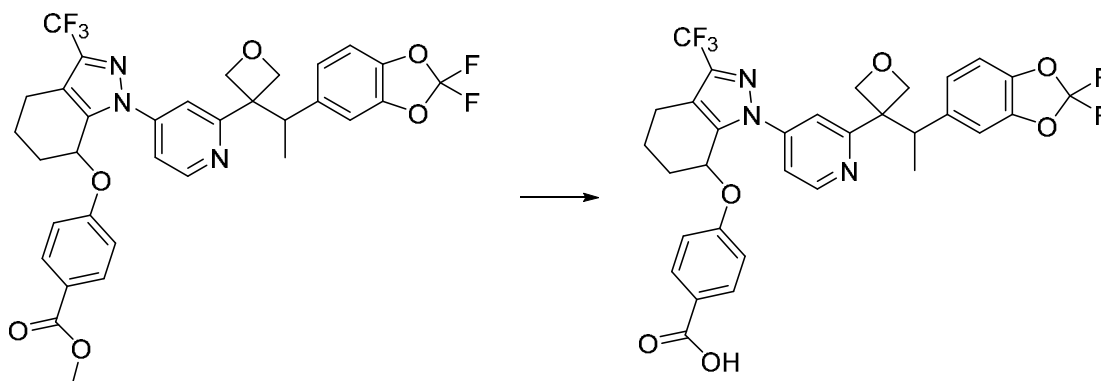
Paso 8. Síntesis de metil 4-[[1-[2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]oxetan-3-il]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoato



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento en el Paso 3, **Ejemplo 36**.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,38 min. MS (ESI) m/z 658,1 [M+H]⁺.

Paso 9. Síntesis de ácido 4-[[1-[2-[3-[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]oxetan-3-il]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]oxi]benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimientos en el Paso 3, **Ejemplo 36**.

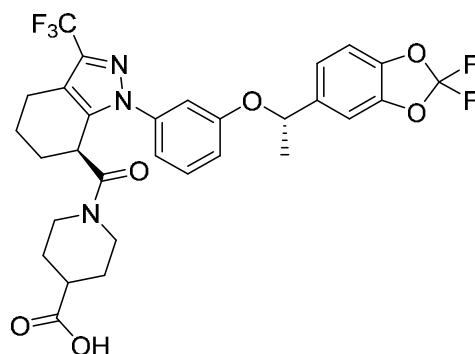
LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,72 min, MS (ESI) m/z 644,1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,50 (dd, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 12,0, 8,9 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,14–6,89 (m, 4H), 6,69 (dd, *J* = 18,0, 1,5 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 16,3, 8,3 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,79–4,40 (m, 4H), 3,40–3,15 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 267

2,72–2,56 (m, 1H), 2,47–2,30 (m, 1H), 2,07–1,78 (m, 3H), 1,21 (dd, $J = 11,0, 7,2$ Hz, 4H).

Ejemplo 120 (P1 y P2)

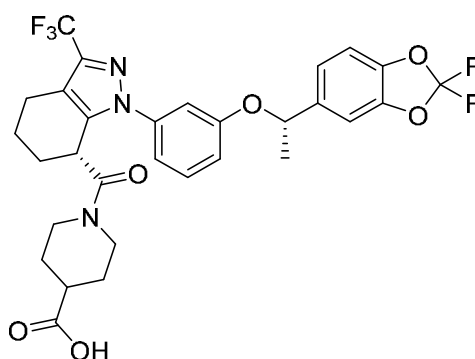
Ácido 1-[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico



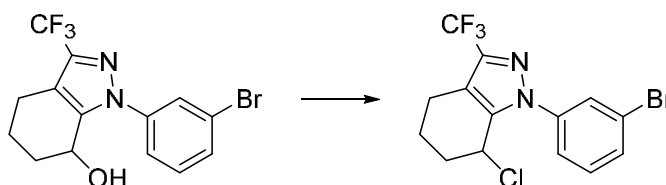
5

y

Ácido 1-[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico



10 *Paso 1. Síntesis de 1-(3-bromofenil)-7-cloro-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol*

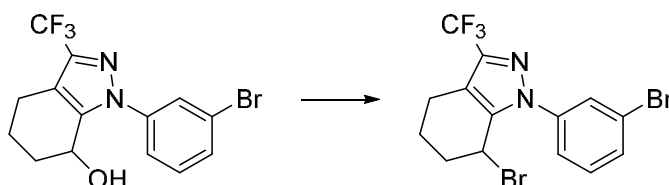


A una solución de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (Intermediario **D-2b**) (1,60 g, 4,43 mmol) y trietilamina (1,9 mL, 13,3 mmol) en DCM (20 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,69 mL, 8,86 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla
15 luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (PE : EA = 5:1) para brindar 1-(3-bromofenil)-7-cloro-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol (1,60 g, 95,1

%) como un aceite incoloro.

LCMS (Método 3): Tiempo de retención = 2,40 min. MS (ESI) m/z 379,0 $[M+H]^+$.

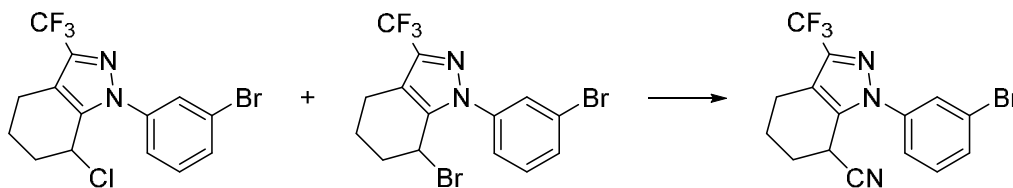
Paso 3. Síntesis de 7-bromo-1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol



- 5 A una solución de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-ol (2,00 g, 5,54 mmol) y en DCM (20 mL) se agregó tribromuro de fósforo (0,78 mL, 8,31 mmol) por goteo a 0 °C. La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h. La mezcla luego se diluyó con NaHCO₃ saturado (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (PE : EA = 5:1) para brindar 7-bromo-1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol (1,50 g, 63,8 %) como un aceite de color amarillo.

LCMS (Método 3): Tiempo de retención = 2,42 min. MS (ESI) m/z 423,0 $[M+H]^+$.

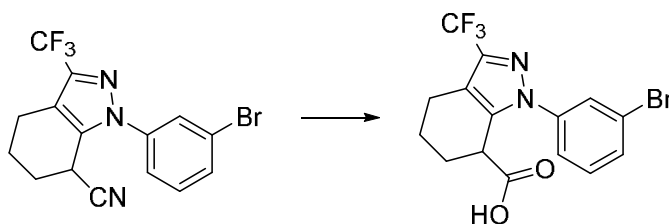
Paso 4. Síntesis de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonitrilo



- 15 A una solución de 1-(3-bromofenil)-7-cloro-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol (1,60 g, 4,21 mmol) y 7-bromo-1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol (1,50 g, 3,54 mmol) en DMF (15 mL) se agregó cianuro de sodio (496 mg, 10,1 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 3h. Luego la mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (30 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (PE : EA = 5:1) para brindar 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonitrilo (2,80 g, 92,7 % rendimiento) como un sólido de color amarillo.

LCMS (Método 3): Tiempo de retención = 2,10 min. MS (ESI) m/z 370,1 $[M+H]^+$.

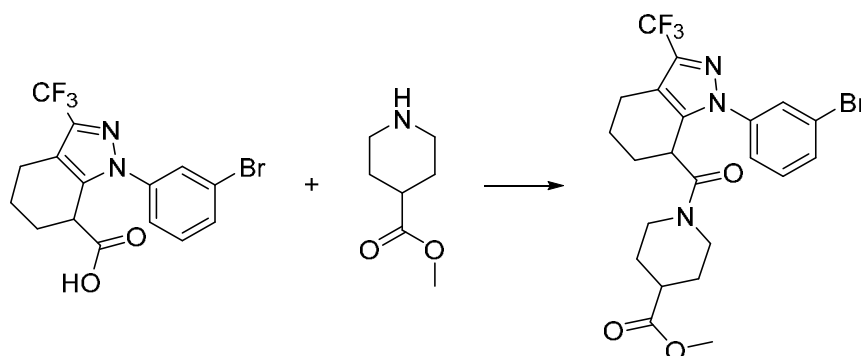
Paso 5. Síntesis de ácido 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carboxílico



A una solución de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonitrilo (1,00 g, 2,70 mmol) en ácido acético (4 mL) se agregó conc. Ácido clorhídrico (8,0 mL, 96,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carboxílico ácido (910 mg, 86,6 %) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,05 min. MS (ESI) m/z 388,9, 390,9 [M+H]⁺.

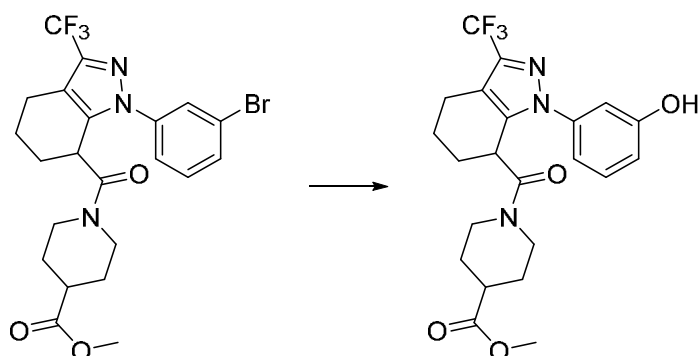
Paso 6. Síntesis de 1-[1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxilato



A una solución de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carboxílico ácido (600 mg, 1,54 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (879 mg, 2,31 mmol), metil isonipecotato (0,25 mL, 1,85 mmol), y trietilamina (0,64 mL, 4,63 mmol). La reacción se agitó a ta durante 30 min. Luego la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y secó sobre Na₂SO₄ y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (PE : EA = 5:1) para brindar metil 1-[1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxilato (730 mg, 92,0 %) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,10 min. MS (ESI) m/z 514,0, 516,0 [M+H]⁺.

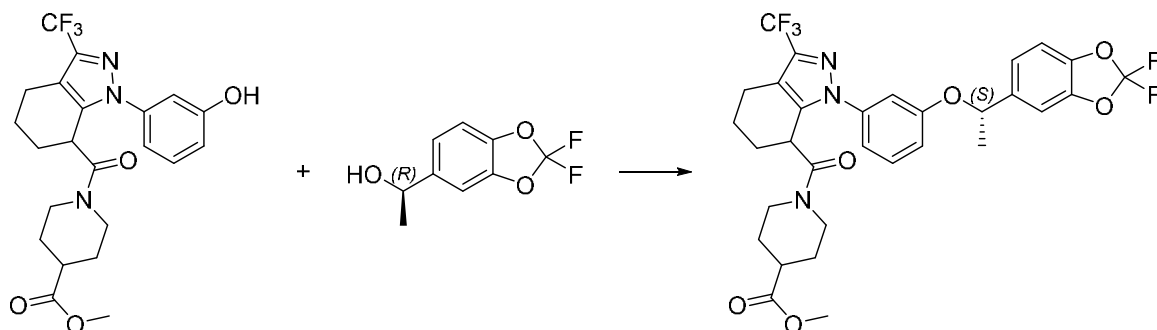
Paso 7. Síntesis de metil 1-[1-(3-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxilato



A una solución de metil 1-[1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxilato (250 mg, 0,486 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregaron agua (0,044 mL, 2,43 mmol) y RockPhos Pd G3 (20 mg, 0,0243 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1,5 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH_4HCO_3 en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar metil 1-[1-(3-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxilato (130 mg, 59,2% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,90 min. MS (ESI) m/z 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

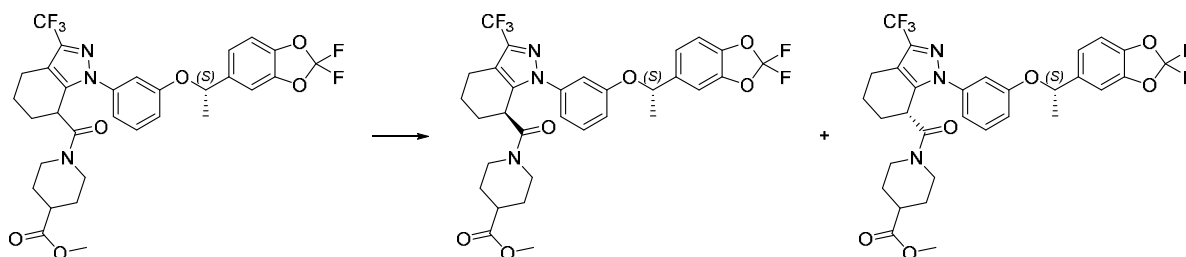
10 **Paso 8. Síntesis de metil 1-[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxilato**



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimientos que se describe en el Paso 1 de **Ejemplo 104**.

15 LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,26 min. MS (ESI) m/z 636,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 9. Síntesis de metil 1-[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxilato (P1) y metil 1-[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxilato (P2)



El crudo de metil 1-[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxilato (160 mg, 0,252 mmol) se separó mediante HPLC quiral (IG 20*250 mm, 10 μ m (Daicel)) para brindar metil 1-[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxilato (**P1**) (70 mg, 0,110 mmol, 43,7 % rendimiento) como un sólido de color amarillo claro y metil 1-[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxilato (**P2**) (71 mg, 0,112 mmol, 44,3 % rendimiento) (**P2**) como un sólido de color amarillo claro.

10 **P1:**

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,26 min. MS (ESI) m/z 636,1 [M+H]⁺.

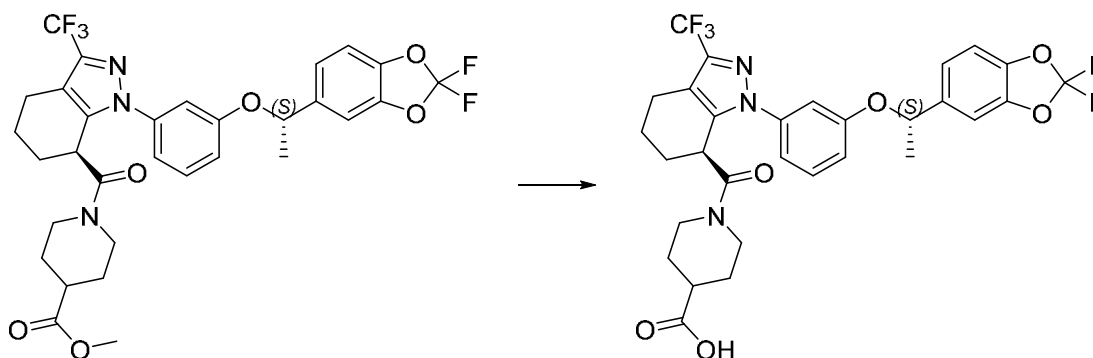
Método Quiral: Nombre de Columna: IG 4,6*100 mm 5 μ m Solvente: IPA[1% NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 1,120 min; ee: 75,1%.

P2:

15 LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 2,25 min. MS (ESI) m/z 636,1 [M+H]⁺.

Método Quiral: Nombre de Columna: IG 4,6*100 mm 5 μ m Solvente: IPA [1% NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 2,388 min; ee: 95,4%.

Paso 10a. Síntesis de ácido 1-[(7S)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico



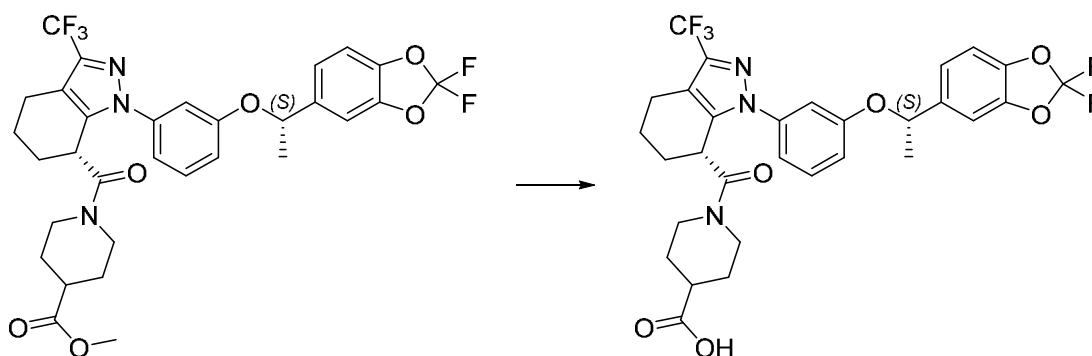
20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo los procedimientos que se describen en el Paso 7a, **Ejemplo 36.**

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,83 min. MS (ESI) m/z 622,1 [M+H]⁺.

Método Quiral: Nombre de Columna: IG 4,6*100 mm 5 μ m Solvente: MeOH [0,2% NH_3 (7M en MeOH)]; Hallado a 0,937 min; ee: 80,82%.

^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,35–7,12 (m, 4H), 6,96 (dq, J = 14,1, 6,5 Hz, 3H), 5,56–5,45 (m, 1H), 4,37 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,15–3,73 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 24,7, 13,1 Hz, 1H), 2,76–2,32 (m, 4H), 2,15–2,05 (m, 1H), 2,00–0,90 (m, 10H).

Paso 10b. Síntesis de ácido 1-[(7R)-1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico



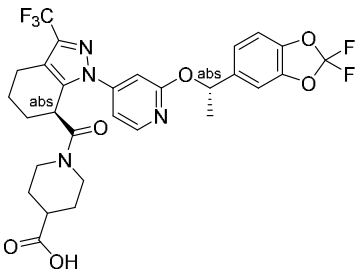
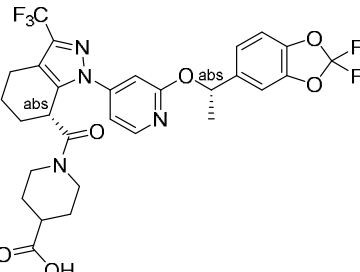
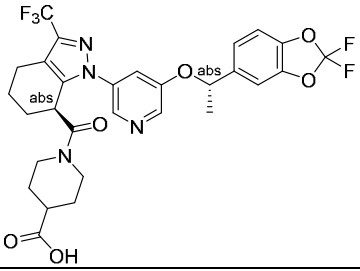
El compuesto del título se obtuvo siguiendo los mismos procedimientos anteriores.

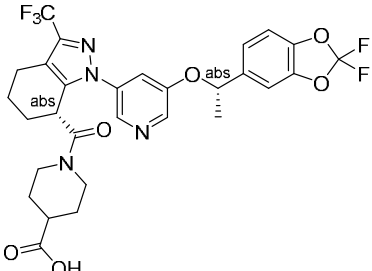
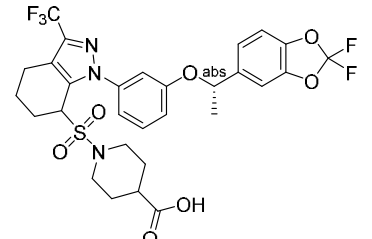
LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,82 min. MS (ESI) m/z 622,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Método Quiral: Nombre de Columna: IG 4,6*100 mm 5 μ m Solvente: MeOH [0,2% NH_3 (7M en MeOH)]; Hallado en 1,434 min; ee: 95,77%.

^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,36–7,11 (m, 4H), 7,03–6,90 (m, 3H), 5,52 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 11,6, 6,1 Hz, 1H), 4,12–3,64 (m, 2H), 3,12–3,03 (m, 1H), 2,75–2,60 (m, 2H), 2,60–2,33 (m, 2H), 2,18–2,03 (m, 1H), 2,00–0,99 (m, 10H).

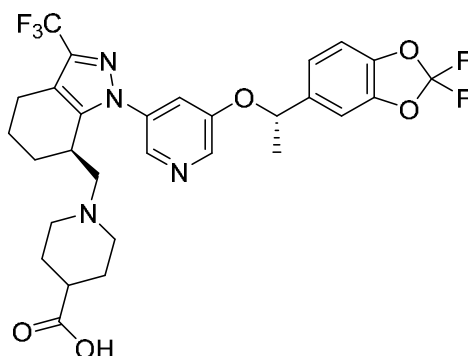
Ejemplo 121 (P1 y P2) a Ejemplo 123 se sintetizaron de modo similar al **Ejemplo 120**.

Ej. No.	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS/NMR
121 (P1)		Ácido 1-[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,73 min, MS (ESI) m/z 439,0 [M-184] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,22-8,10 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 7,18-7,03 (m, 2H), 6,96-6,84 (m, 1H), 6,21 (dq, <i>J</i> = 27,2, 6,6 Hz, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 25,0, 6,6 Hz, 1H), 4,20-3,67 (m, 2H), 3,23 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,81-2,44 (m, 4H), 2,25-2,11 (m, 1H), 2,01-1,57 (m, 9H), 1,30-0,97 (m, 1H).
121 (P2)		Ácido 1-[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico	LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,73 min, MS (ESI) m/z 439,0 [M-184] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,17 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,55-7,01 (m, 4H), 6,87 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 6,24 (dq, <i>J</i> = 41,2, 6,5 Hz, 1H), 4,60 (dt, <i>J</i> = 10,8, 6,1 Hz, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,84-2,07 (m, 5H), 2,00-1,55 (m, 9H), 1,40 (m, 1H).
122 (P1)		Ácido 1-[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-	LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,54 min, MS (ESI) m/z 623,2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,31 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dt, <i>J</i> = 24,3, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 6,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,63 (p, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,48 (dt, <i>J</i> = 12,2, 6,4 Hz, 1H), 4,01-3,56 (m, 2H), 3,23-3,05 (m,

		carboxílico	1H), 2,67 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,55–2,38 (m, 2H), 2,23–2,05 (m, 1H), 2,00–1,61 (m, 8H), 1,48–0,78 (m, 2H).
122 (P2)		Ácido 1-[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carbonil]piperidina-4-carboxílico	LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,54 min, MS (ESI) m/z 623,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,29 (dd, $J = 7,7$, 2,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,3$, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 5,1$, 2,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 5,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,29–7,15 (m, 2H), 5,68–5,56 (m, 1H), 4,47 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,92 (ddd, $J = 45,1$, 34,9, 13,3 Hz, 2H), 3,21–3,09 (m, 1H), 2,68 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,62–2,38 (m, 2H), 2,23–2,10 (m, 1H), 1,99–1,62 (m, 8H), 1,52–0,90 (m, 2H).
123		Ácido 1-[[1-[3-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)etoxi]fenil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]sulfonil]piperidina-4-carboxílico	LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,87 min, MS (ESI) m/z 658,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 7,40 (dt, $J = 25,6$, 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,29–7,23 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 27,8$, 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,08–6,96 (m, 2H), 5,53 (dq, $J = 24,1$, 6,3 Hz, 1H), 4,86–4,83 (m, 0,50H), 4,32 (d, $J = 4,1$ Hz, 0,50H), 3,28–2,87 (m, 2H), 2,83 (dd, $J = 16,8$, 6,0 Hz, 1H), 2,70–2,60 (m, 1H), 2,49–2,37 (m, 2H), 2,37–1,96 (m, 4H), 1,92–1,84 (m, 1H), 1,72–1,58 (m, 5H), 1,55–1,42 (m, 1H), 1,41–1,29 (m, 1H).

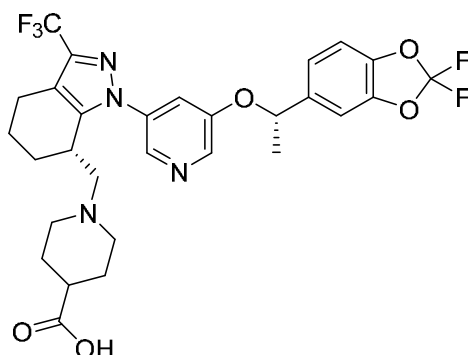
Ejemplo 124 (P1 y P2)

Ácido 1-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxílico



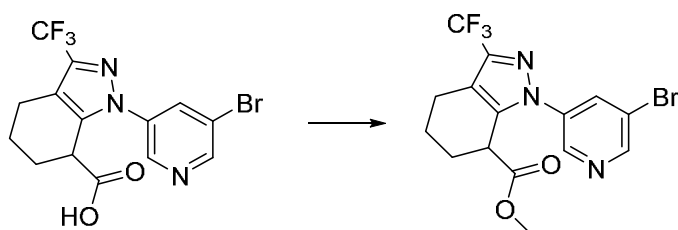
5 y

Ácido 1-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxílico



Paso 1. Síntesis de metil 1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carboxilato

10



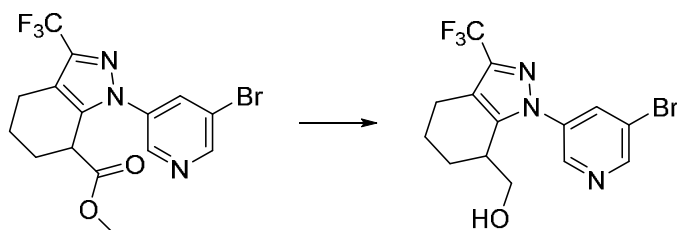
A una solución de 1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carboxílico ácido (preparado de modo similar al Paso 5 de **Ejemplo 120**) (2,00 g, 5,13 mmol) en metanol (60 mL) se agregó 3M HCl/MeOH (8,5 mL, 25,6 mmol) a ta. La reacción se agitó a 68 °C durante 8 h. Luego la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% acetonitrilo) para brindar metil 1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carboxilato (2,00 g, 96,5 %) como un sólido

15

de color blanco.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,01 min. MS (ESI) m/z 404,1, 406,1 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de [1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metanol



5

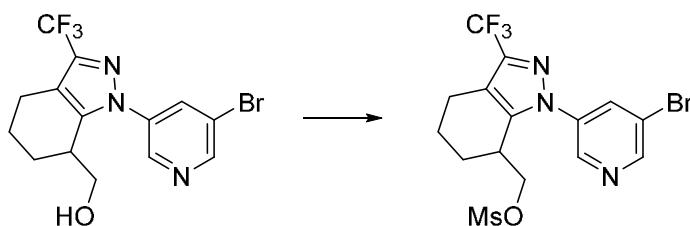
A una solución de metil 1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-carboxilato (2,00 g, 4,95 mmol) en THF (60 mL) se agregó hidruro de litio y aluminio (5,9 mL, 5,9 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla luego se desactivó mediante la adición de agua (0,23 mL), seguido por 15% NaOH (0,46 mL) y agua (0,69 mL). Na₂SO₄ se agregó y la mezcla se agitó durante unos pocos minutos. El sólido se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre sílice (eluyendo con PE : EA = 1:1) para brindar [1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metanol (900 mg, 48,3 %) como un aceite incoloro.

10

15

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,82 min. MS (ESI) m/z 376,0, 378,0 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de [1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil metanosulfonato



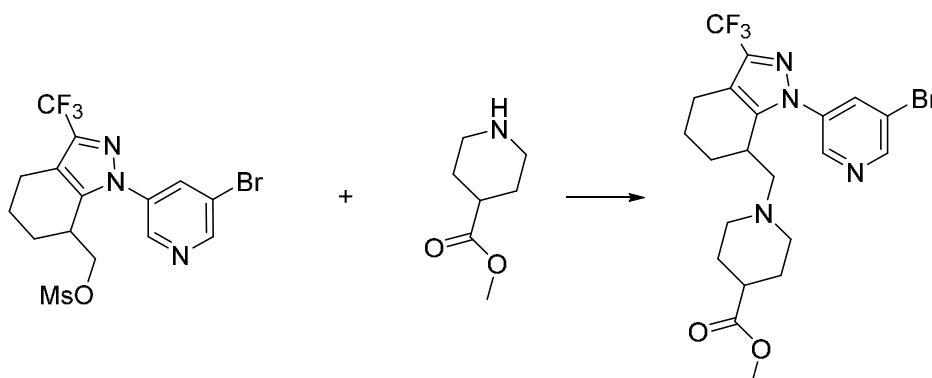
A una solución de [1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metanol (900 mg, 2,39 mmol) y trietilamina (1,0 mL, 7,18 mmol) en DCM (20 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,24 mL, 3,11 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 4 h. Luego la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre sílice (eluyendo con PE : EA = 5:1) para brindar [1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil metanosulfonato (910 mg, 83,7 %) como un aceite incoloro.

20

25

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,89 min. MS (ESI) m/z 454,0, 456,0 $[M+H]^+$.

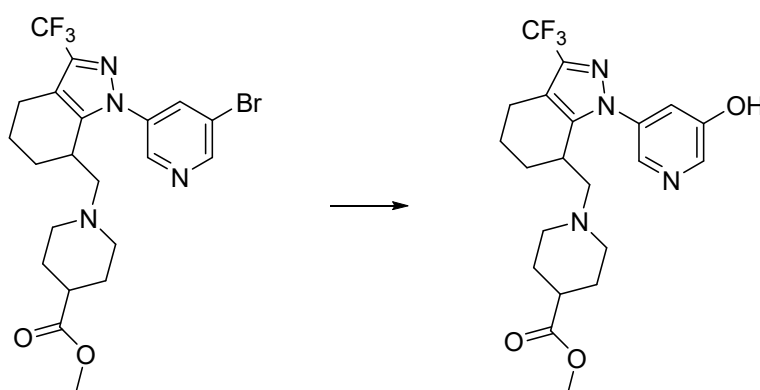
Paso 4. Síntesis de metil 1-[[1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxilato



- 5 A una solución de [1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil metanosulfonato (910 mg, 2,00 mmol) y metil isonipecotato (0,54 mL, 4,01 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregó carbonato de potasio (1384 mg, 10,0 mmol) y yoduro de potasio (33 mg, 0,200 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (C18) (0,1% NH₄HCO₃ en agua, 10–100% acetónitrilo) para brindar metil 1-[[1-(5-bromo-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxilato (500 mg, 49,7 % rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,26 min. MS (ESI) m/z 501,1, 503,1 $[M+H]^+$.

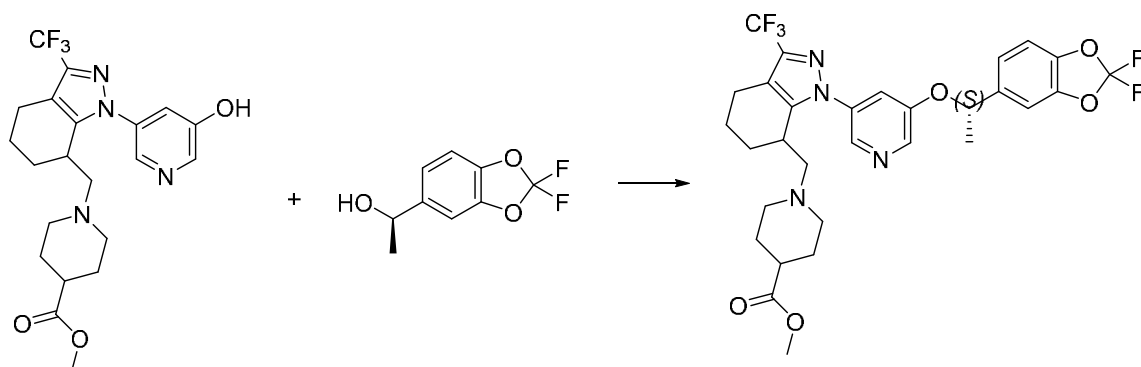
- 15 *Paso 5. Síntesis de metil 1-[[1-(5-hidroxi-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxilato*



El compuesto del título se obtuvo siguiendo los protocolos que se describen en Paso 7, **Ejemplo 120**.

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,25 min. MS (ESI) m/z 501,1 $[M+H]^+$.

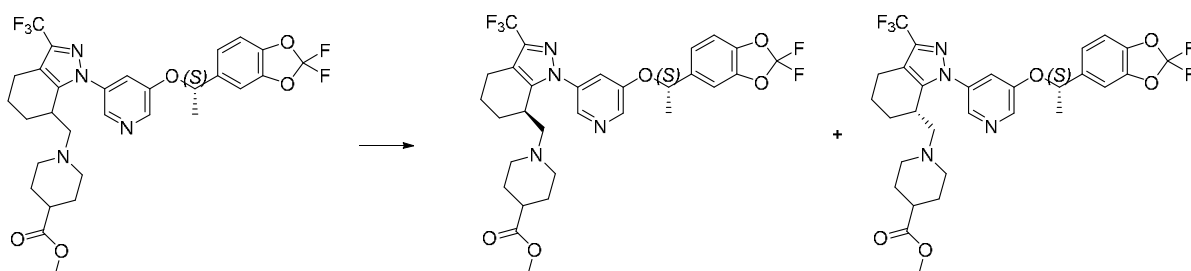
- 20 *Paso 6. Síntesis de metil 1-[[1-(5-hidroxi-3-piridil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxilato*

il]metil]piperidina-4-carboxilato

El compuesto del título se obtuvo siguiendo los protocolos que se describen en el Paso 8, **Ejemplo 120**.

5 LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,46 min. MS (ESI) m/z 623,3 $[M+H]^+$.

Paso 7. Síntesis de metil 1-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxilato(P1) y metil 1-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxilato(P2)



10 El crudo de metil 1-[[1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxilato (200 mg, 0,321 mmol) se separó mediante HPLC quiral para brindar Fracción 1 (77 mg, 38,5 % rendimiento, ee: 100%) como un sólido de color blanco y Fracción 2 (75 mg, 37,5 %, ee: 99,47%) como un sólido de color blanco.

Fracción 1:

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,49 min. MS (ESI) m/z 623,3 $[M+H]^+$.

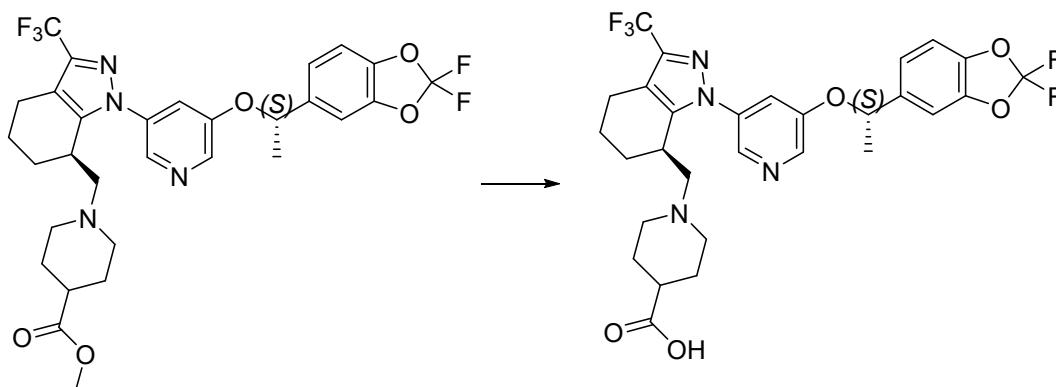
Método Quiral: Nombre de Columna: (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3,5 μ m Solvente: MeOH [0,1% NH_3 (7M en MeOH)]; Hallado en 2,060 min; ee: 100%.

Fracción 2:

20 LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 2,49 min. MS (ESI) m/z 623,3 $[M+H]^+$.

Método Quiral: Nombre de Columna: (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3,5 μ m Solvente: MeOH [0,1% NH_3 (7M en MeOH)]; Hallado en 2,060 min; ee: 99,47%.

Paso 8a. Síntesis de ácido 1-[[[(7R)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxílico (P1)



La hidrólisis se llevó a cabo de la misma manera que se describió en el Paso 10a de **Ejemplo 120**.

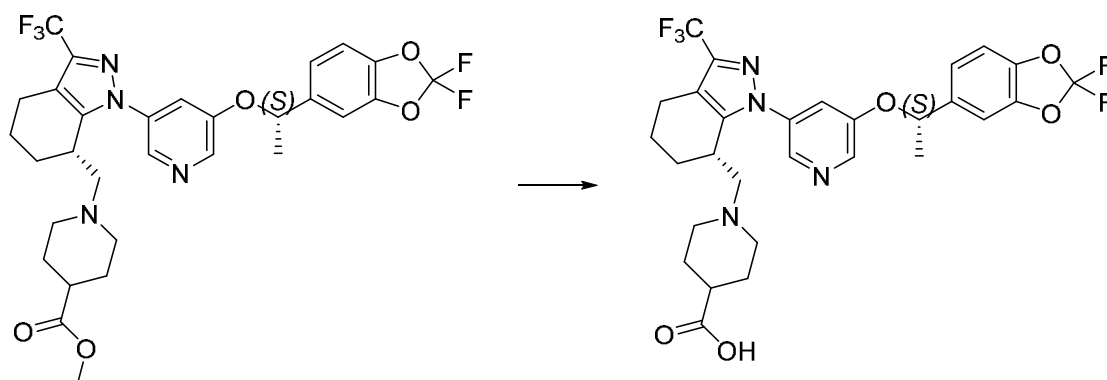
5 **P1:**

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,66 min. MS (ESI) m/z 609,2 [M+H]⁺.

Método Quiral: Nombre de Columna: (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3,5 µm; Solvente: EtOH [1% NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 2,280 min; ee: 100%.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,34 (dd, J = 19,6, 2,2 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,66 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,71 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,64–2,47 (m, 3H), 2,25 (dd, J = 12,6, 9,6 Hz, 1H), 2,05 (dt, J = 14,8, 7,5 Hz, 2H), 1,89–1,62 (m, 10H), 1,44 (dt, J = 22,1, 6,1 Hz, 3H).

Paso 8b. Síntesis de ácido 1-[[[(7S)-1-[5-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxílico (P2)



15

La hidrólisis se llevó a cabo de la misma manera que se describió en el Paso 10a de **Ejemplo 120**.

P2:

LCMS (Método 4): Tiempo de retención = 1,67 min. MS (ESI) m/z 609,2 [M+H]⁺.

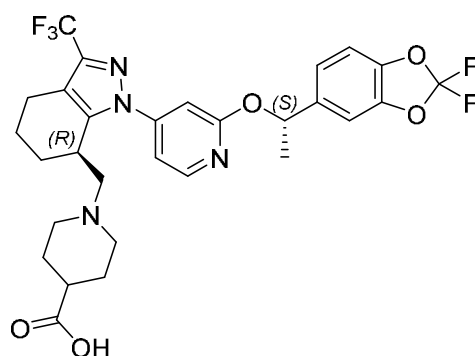
Método Quiral: Nombre de Columna: (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3,5 µm Solvente: EtOH [1% NH₃ (7M en MeOH)]; Hallado en 2,968 min; ee: 100%.

20

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,34 (dd, $J = 24,1, 2,2$ Hz, 2H), 7,53 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,60 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 2,79–2,66 (m, 1H), 2,62–2,50 (m, 1H), 2,47–2,35 (m, 1H), 2,33–2,16 (m, 2H), 2,07–1,91 (m, 3H), 1,88–1,55 (m, 9H), 1,52–1,36 (m, 2H), 1,22 (dd, $J = 22,0, 11,3$ Hz, 1H).

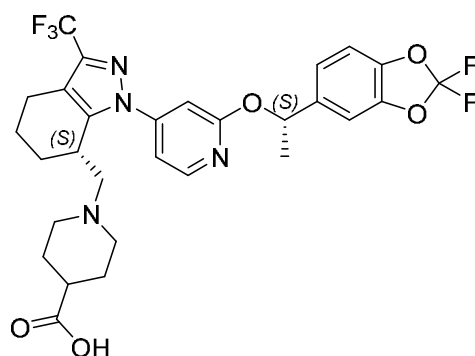
5 Ejemplo 125 (P1 y P2)

Ácido 1-[[[(7R)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxílico (P1)



Ácido 1-[[[(7S)-1-[2-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-4-piridil]-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-7-il]metil]piperidina-4-carboxílico (P2)

10



Ejemplo 125 (P1 y P2) se sintetizaron de modo similar que el **Ejemplo 124 (P1 y P2)**.

P1:

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,85 min, MS (ESI) m/z 609,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Método Quiral: Nombre de Columna: IG 4,6*100 mm 5 μm Solvente: EtOH : n-Hexano = 1:1 [0,2% NH_3 (7M en MeOH)]; Hallado en 2,649 min; ee: 97,88%

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,21–7,13 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,26 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,86 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,78–2,50 (m, 3H), 2,45–2,32 (m, 1H), 2,08 (dd, $J = 12,8, 4,5$ Hz, 3H), 2,03–1,51 (m, 11H), 1,39 (dd, $J = 21,3, 11,1$ Hz, 1H).

20

P2:

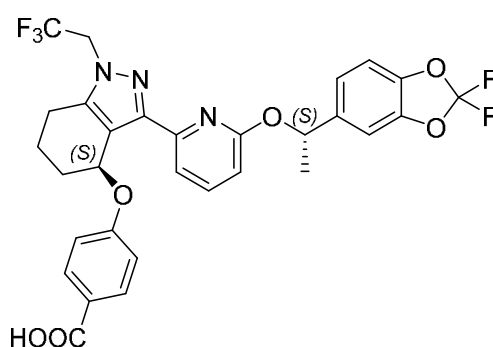
LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,85 min. MS (ESI) m/z 609,2 $[M+H]^+$.

Método Quiral: Nombre de Columna: IG 4,6*100 mm 5 μ m Solvente: EtOH : n-Hexano = 1:1 [0,2% NH_3 (7M en MeOH)]; Tiempo de retención = 3,339 min; ee: 98,46%

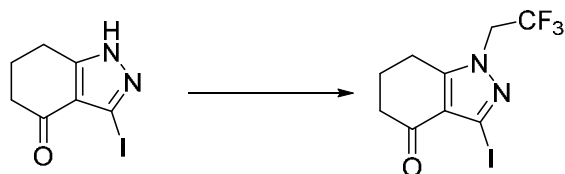
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 18,0, 7,7, 1,5 Hz, 3H), 6,23 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 2,85–2,52 (m, 4H), 2,45–2,35 (m, 1H), 2,16–2,00 (m, 4H), 1,93–1,69 (m, 6H), 1,67–1,45 (m, 5H).

Ejemplo 126

Ácido 4-[[[(4S)-3-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoico



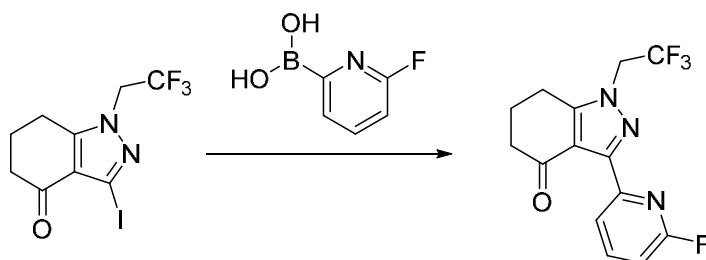
Paso 1. Síntesis de 3-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona



A una solución de 3-yodo-1,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ona (**Intermediario D-11**) (1000 mg, 3,82 mmol) en THF (20 mL) se agregó sodio (110 mg, 4,58 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego, 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (1350 mg, 5,82 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se desactivó mediante la adición de agua (50 mL). La solución se extrajo con etil acetato (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se combinaron, secaron (Na_2SO_4), y concentraron para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo : etil acetato = 5:1) para obtener 3-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (600 mg, 43,4% rendimiento) como un sólido color blancuzco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,59 min. MS (ESI) m/z 345,1 $[M+H]^+$.

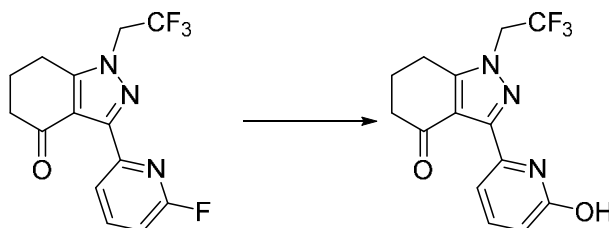
Paso 5. Síntesis de 3-(6-fluoro-2-piridil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona



A una solución de 3-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (100 mg, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se agregó ácido (6-fluoro-2-piridil)borónico (100 mg, 0,71 mmol), carbonato de cesio (300 mg, 0,92 mmol) y complejo de diclorometano 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) (20 mg, 0,027 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (éter de petróleo : etil acetato = 5 : 1) para obtener 3-(6-fluoro-2-piridil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (50 mg, 52,1% rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,80 min. MS (ESI) m/z 314,1 $[M+H]^+$.

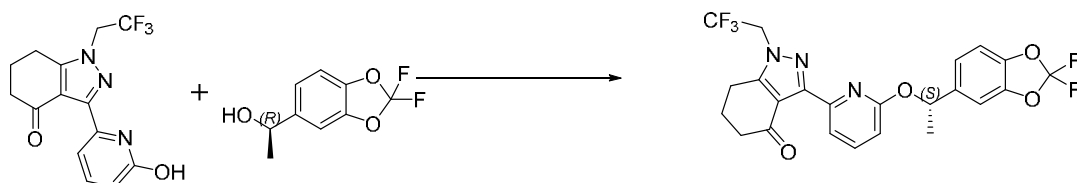
Paso 6. Síntesis de 3-(6-hidroxi-2-piridil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona



A una solución de 3-(6-fluoro-2-piridil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (100 mg, 0,32 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (12 N, 0,5 mL) y se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (diclorometano : metanol = 10 : 1) para obtener 3-(6-hidroxi-2-piridil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (75 mg, 71,7% rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,47 min. MS (ESI) m/z 312,3 $[M+H]^+$.

Paso 7. Síntesis de 3-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona

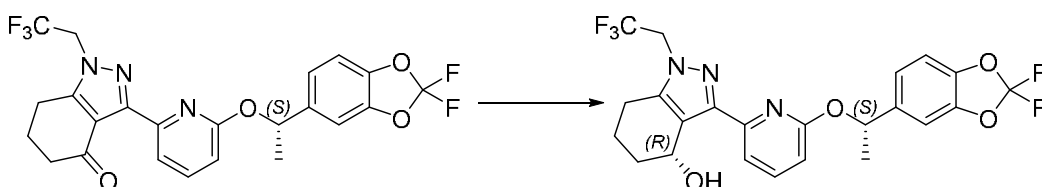


A una solución de 3-(6-hidroxi-2-piridil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (200 mg, 0,64 mmol) en THF (5 mL) se agregó (1R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**Intermediario C-1R**) (156 mg, 0,77 mmol) y trifenilfosfina (337 mg, 1,29 mmol). Luego la mezcla se enfrió a 0 °C bajo N₂, y dietil azodicarboxilato (0,15 mL, 0,96 mmol) se agregó por goteo a 0 °C.

- 5 La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y el crudo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash (EtOAc en PE: 0-100% durante 50 min) para obtener 3-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (220 mg, 69,1% rendimiento) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,35 min. MS (ESI) m/z 496,2 [M+H]⁺.

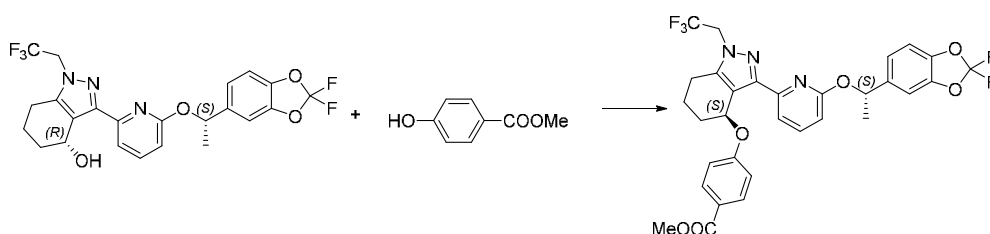
- 10 **Paso 8. Síntesis de (4R)-3-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ol**



La reacción de reducción enantio-selectiva se llevó a cabo siguiendo los mismos procedimientos que se describieron en el Paso 1, **Ejemplo 109**.

- 15 LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,72 min. MS (ESI) m/z 498,2 [M+H]⁺.

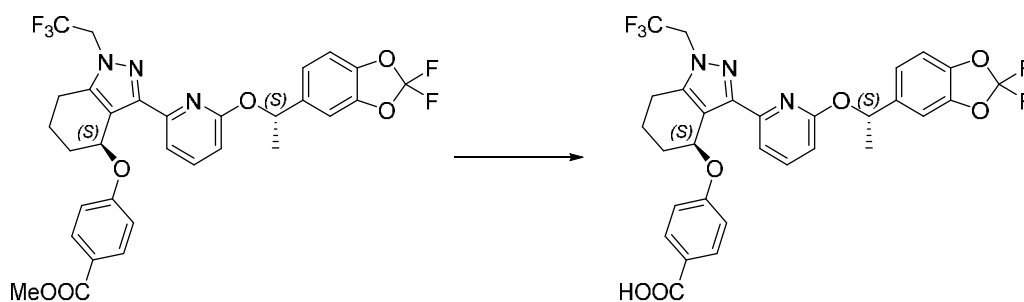
Paso 9. Síntesis de (4R)-3-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ol



El compuesto del título se obtuvo siguiendo los protocolos que se describen en el Paso 2, **Ejemplo 36**.

- 20 LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,99 min. MS (ESI) m/z 632,0 [M+H]⁺.

Paso 10. Síntesis de ácido 4-[[[(4S)-3-[6-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoico



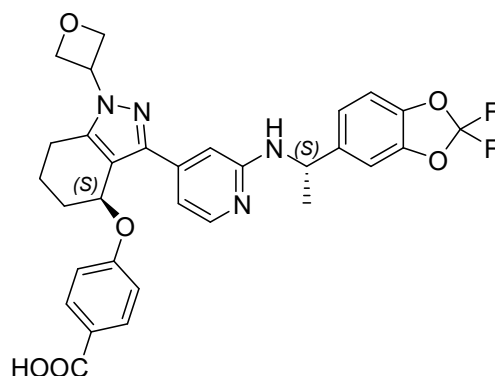
La hidrólisis del éster se realizó siguiendo el protocolo que se describe en el Paso 4, **Ejemplo 36**.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,80 min, MS (ESI) m/z 616,2 $[M+H]^+$,

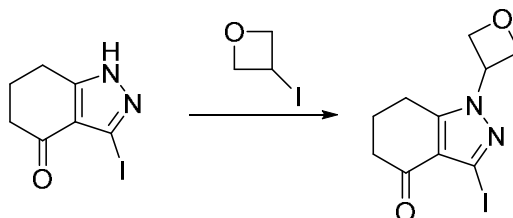
1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ : 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,67–7,53 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 3H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,94 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 5,02–4,89 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 16,7, 4,4 Hz, 1H), 2,79–2,53 (m, 1H), 2,43 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 47,8 Hz, 2H), 1,73 (t, J = 14,1 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 127

10 **Ácido 4-[[[(4S)-3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoico**



Paso 1. Síntesis de 3-yodo-1-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona

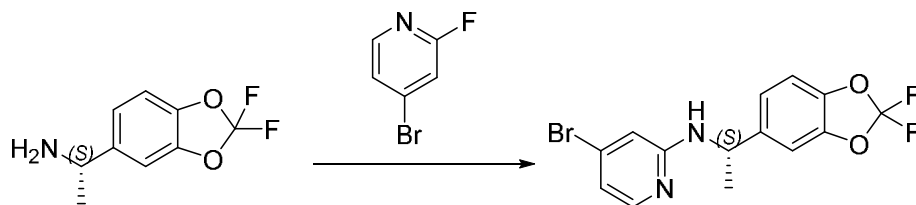


15 A una solución de 3-yodo-1,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ona (**Intermediario D-11**) (1000 mg, 3,82 mmol) en DMF (20 mL) se agregó 3-iodooxetane (2100 mg, 11,40 mmol) y carbonato de cesio (3700 mg, 11,40 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (éter de petróleo : etil

acetato = 5 : 1) para obtener 3-yodo-1-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (300 mg, 23,5%) como un sólido de color amarillo claro.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,53 min. MS (ESI) m/z 319,0 [M+H]⁺.

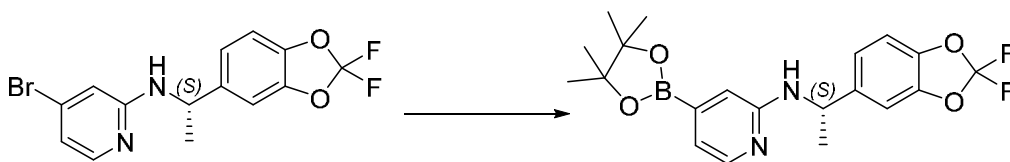
Paso 2. Síntesis de 4-bromo-N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]piridina-2-amina



A una solución de (S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina (**Intermediario C-6a**) (2000 mg, 9,94 mmol) en DMSO (100 mL) se agregó 4-bromo-2-fluoropiridina (5300 mg, 30,10 mmol) y fluoruro de cesio (4500 mg, 29,60 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con etil acetato (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se concentró para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (éter de petróleo : etil acetato = 5 : 1) para obtener 4-bromo-N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]piridina-2-amina (2000 mg, 53,5%) como un aceite incoloro.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,96 min. MS (ESI) m/z 357,1, 359,1 [M+H]⁺.

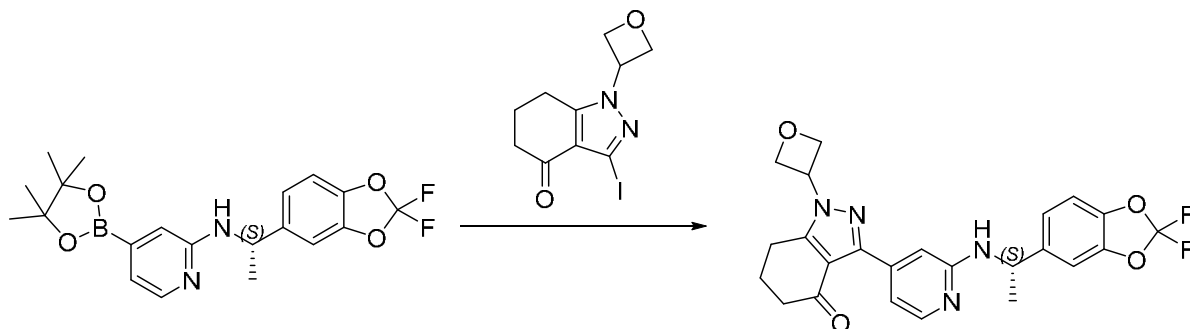
Paso 3. Síntesis de N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina



A una solución de 4-bromo-N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]piridina-2-amina (2000 mg, 5,60 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se agregó bis(pinacolato)diboro (2150 mg, 8,47 mmol) y acetato de potasio (1650 mg, 16,80 mmol) y complejo de diclorometano 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) (400 mg, 0,54 mmol) bajo N₂. La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina (1200 mg, 50,36%) que se usó directamente en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,62 min. MS (ESI) m/z 323,2 [M+H]⁺.

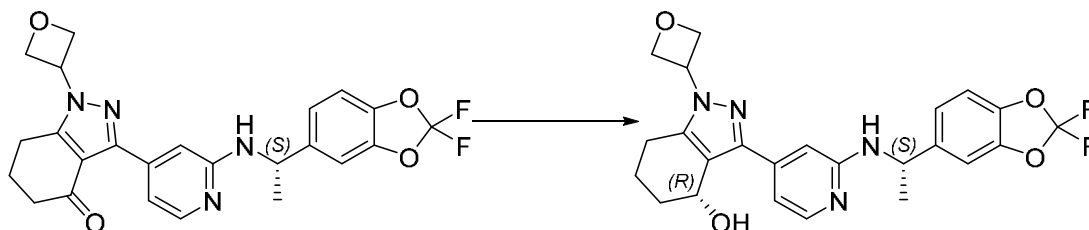
Paso 4. Síntesis de 3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona



A una solución de N-[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina (200 mg, 0,63 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se agregaron carbonato de cesio (500 mg, 1,53 mmol), 3-yodo-1-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (200 mg, 0,49 mmol) y complejo de diclorometano 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (II) (36 mg, 0,049 mmol) bajo N₂. La reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre sílice (eluyendo con éter de petróleo / etil acetato = 5 / 1) para obtener 3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (150 mg, 61,48%) como un sólido de color amarillo claro.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,47 min. MS (ESI) m/z 469,2 [M+H]⁺.

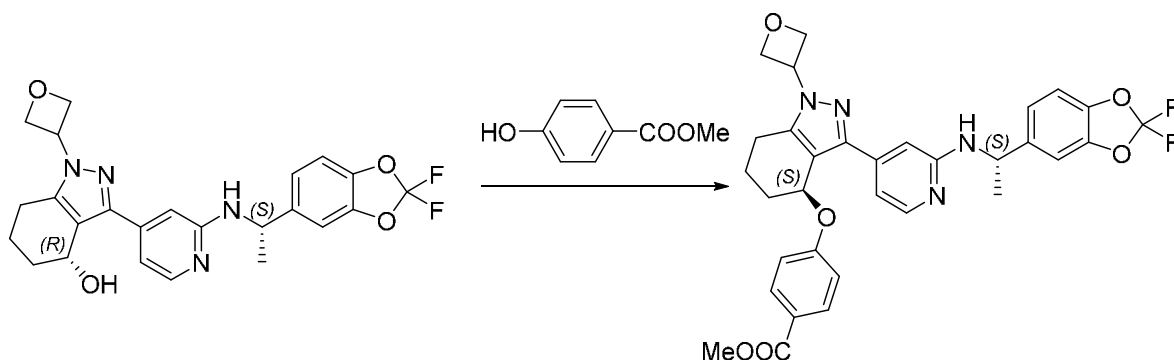
Paso 5. Síntesis de (4R)-3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ol



A una solución de 3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-ona (200 mg, 0,42 mmol) in 2-propanol (1,0 mL, 13,00 mmol) se agregó [N-[(1R,2R)-2-(amino-κN)-1,2-difeniletíl]-4-metilbencenosulfonamido-κN]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metil-4-(1-metiletíl)benceno]-Rutenio (**CAS # 192139-92-7**) (50 mg), seguido por trietilamina (0,60 mL, 4,30 mmol) y ácido fórmico (0,40 mL, 10,40 mmol) bajo N₂ a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (diclorometano : metanol = 10 : 1) para obtener (4R)-3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ol (100 mg, 47,30%) como un sólido de color blanco.

LCMS (Método 1): Tiempo de retención = 1,51 min. MS (ESI) m/z 471,2 $[M+H]^+$.

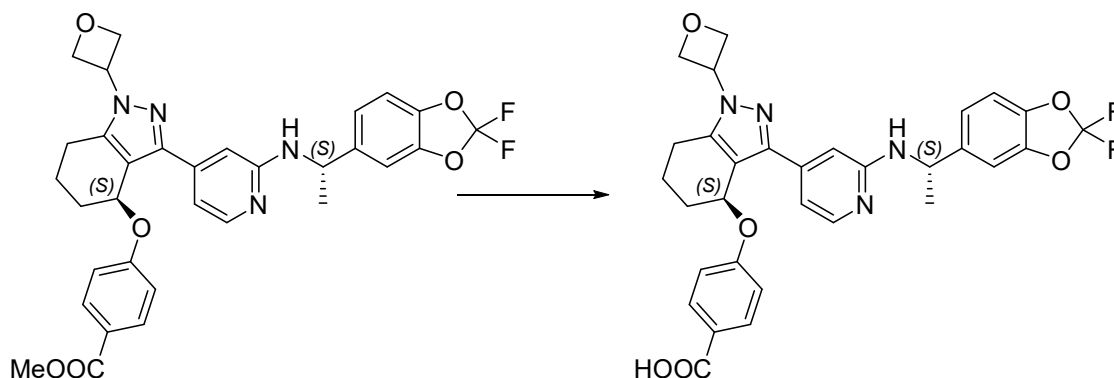
Paso 6. Síntesis de metil 4-[[[(4S)-3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoato



- 5 A una solución de (4R)-3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ol (100 mg, 0,21 mmol) en THF (5 mL) se agregó metil 4-hidroxibenzoato (49 mg, 0,32 mmol) y trifetilfosfina (170 mg, 0,64 mmol), seguido por adición lenta de dietil azodicarboxilato (0,051 mL, 0,32 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para brindar un residuo que se purificó mediante
- 10 cromatografía en columna flash (éter de petróleo / etil acetato = 1/1) para obtener metil 4-[[[(4S)-3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoato (30 mg, 22,2 %) como un sólido de color amarillo claro.

LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 2,08 min. MS (ESI) m/z 605,0 $[M+H]^+$.

- Paso 7. Síntesis de ácido 4-[[[(4S)-3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoico*
- 15



- A una solución de metil 4-[[[(4S)-3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoato (30 mg, 0,049 mmol) en metanol (0,5 mL), agua (0,5 mL), y THF (1 mL) se agregó hidróxido de litio (4,0 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A la mezcla se agregó solución
- 20 de ácido cítrico acuoso y se extrajo con etil acetato (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se

concentró para brindar un residuo que se purificó mediante Prep-HPLC para brindar ácido 4-[[[(4S)-3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoico (7,0 mg, 23,6%) como un sólido de color blanco.

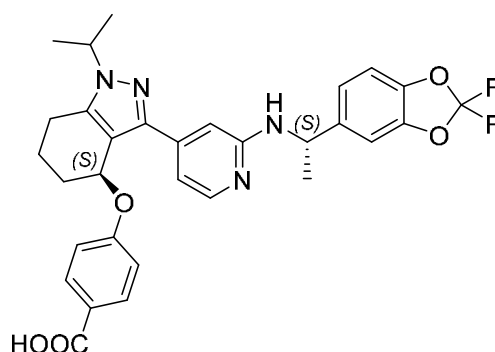
LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,49 min, MS (ESI) m/z 591,3 [M+H]⁺.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,93–12,25 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,57 (dd, *J* = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 5,04–4,97 (m, 2H), 4,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,78 (s, 1H), 2,83 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,11 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

- 10 **Ejemplo 128 y Ejemplo 129** se sintetizaron de modo similar al **Ejemplo 127**.

Ejemplo 128

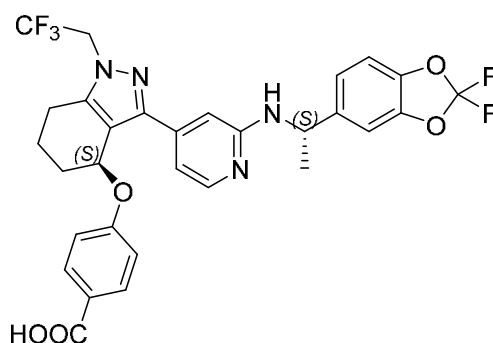
Ácido 4-[[[(4S)-3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-isopropil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoico



- 15 LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,60 min, MS (ESI) m/z 577,0 [M+H]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,49 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,87 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,73–1,62 (m, 1H), 1,43 (dd, *J* = 12,9, 6,6 Hz, 6H),
 20 1,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 129

Ácido 4-[[[(4S)-3-[2-[[[(1S)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-4-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-il]oxi]benzoico



LCMS (Método 2): Tiempo de retención = 1,68 min, MS (ESI) m/z 617,0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,20–5,07 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 2,92 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 14,7, 7,5 Hz, 1H), 2,10 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,72 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ensayo de Tráfico ΔF508 –CFTR–HRP

[0266] Los agentes de prueba fueron evaluados por su efecto en la expresión en la superficie celular de ΔF508 –CFTR utilizando el ensayo de tráfico ΔF508 –CFTR–HRP. Para este ensayo, se diseñó un constructo de expresión de ΔF508 –CFTR con una inserción enmarcada de una etiqueta de peroxidasa de rábano picante (HRP) en el 4º bucle extracelular de CFTR. La etiqueta HRP se presentaría extracelularmente, en células transfectadas transitoriamente con el constructo ΔF508 –CFTR–HRP, después de corregir el defecto de tráfico de ΔF508 –CFTR. La cantidad de ΔF508 –CFTR–HRP expresada en la membrana plasmática podría determinarse midiendo una señal dependiente de HRP después de la aplicación de un sustrato de HRP no permeable a la célula.

[0267] En resumen, las células epiteliales de las glándulas submucosas de CF (CFSMEo–), derivadas de las vías respiratorias de un paciente con CF ($\Delta\text{F508}/\text{Q2X}$) y proporcionadas por el Dr. Dieter Gruenert, Universidad de California–San Francisco, se cultivaron a 37°C con 5% de CO_2 en medio esencial mínimo (MEM) con sal de Earle y aminoácidos no esenciales, suplementado con un 10% (volumen por volumen [v/v]) de suero fetal bovino, 2 mM de L–glutamina y 1x (v/v) de penicilina/estreptomicina y se cultivaron en frascos tratados para cultivo de tejidos recubiertos con una matriz extracelular (ECM) que se compone de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de fibronectina humana, 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de colágeno bovino tipo I y 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de albúmina de suero bovino en medio basal LHC. Estas células CFSMEo– fueron transfectadas de forma transitoria con 4 μg del constructo de expresión ΔF508 –CFTR–HRP utilizando la unidad central 4D–Nucleofector de Lonza (Lonza, número de catálogo AAF–1002B) con la unidad X (Lonza, número de catálogo AAF–1002X) y el Kit L de Línea Celular SF 4D–Nucleofector X (Lonza, número de catálogo V4XC–2024) de acuerdo a las

instrucciones del fabricante y se sembraron a $1,2 \times 10^4$ células/pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno (Corning Inc.). Veinticuatro horas después de la transfección, las células se trataron con agentes de prueba, solubilizados en DMSO a una concentración de 3 μ M en réplicas de 3, y se permitió incubar durante 48 horas. Para detectar la expresión de HRP, se retiró el medio de cultivo celular, se lavaron las células con PBS y se agregaron 100 μ L de sustrato quimioluminiscente Luminata Forte HRP (EMD Millipore, Burlington, MA) a cada pocillo. Después de una incubación de 5 minutos, se midió la quimioluminiscencia en unidades relativas de luminiscencia (RLUs) utilizando un lector de placas EnVision (Perkin Elmer, Waltham, MA).

[0268] Los datos de tráfico de Δ F508–CFTR–HRP se normalizaron al control tratado con el vehículo (0,3% DMSO), seguido del cálculo de la media, desviación estándar y error estándar. Si el agente de prueba aumentaba la expresión en la superficie celular de Δ F508–CFTR–HRP en relación con el control tratado con el vehículo, entonces ese agente de prueba se consideraba un corrector de Δ F508–CFTR.

En base a la descripción anterior, la actividad biológica de los ejemplos en esta revelación se recopila en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos de tráfico de Δ F508–CFTR–HRP normalizados al control tratado con vehículo (0,3% DMSO)*

Número de Compuesto	RLUs*
1	C
2	C
3	C
4	B
5	A
6	C
7	A
8	B
9	A
10	B
11	A
12	C
13	B
14	A
15	B

16	C
17	C
18	A
19	B
20	B
21	A
22	B
23	C
24	B
25	B
26	A
27	C
28	A
29	B
30	B
31	C
32	B
33	B
34	B
35	B
36	C
36a	A
36b	A
36c	B
36d	B
36e	A
36f	A
36g	B
36h	B
36i	A
36j	C
36k	C
36l	A

36m	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	C
46	B
47	B
48	C
49	B
50	A
51	A
52	C
53	A
54	C
55	C
56	B
57	B
58	B
59	C
60	C
61	C
62	C
63	B
64	A
65	C
66	A
67	A
68	C

69	B
70	A
71	C
72	B
73	A
74 (P1)	A
74 (P2)	A
75 (P1)	C
75 (P2)	C
76 (P1)	C
76 (P2)	C
77 (P1)	B
77 (P2)	B
78 (P1)	C
78 P2)	C
79 (P1)	B
79 (P2)	A
80 (P1)	A
80 (P2)	B
81 (P1)	A
81 (P2)	C
82 (P1)	B
82 (P2)	A
83 (P1)	B
83 (P2)	C
84 (P1)	B
84 (P2)	C
85 (P1)	C
85 (P2)	B
86 (P1)	C
86 (P2)	C
87	A
88	C

89	C
90	C
91	A
92	B
93	A
94 (P1)	C
94 (P2)	C
95 (P1)	C
95 (P2)	C
96 (P1)	B
96 (P2)	C
97 (P1)	C
97 (P2)	C
98 (P1)	C
98 (P2)	C
99 (P1)	C
99 (P2)	C
100 (P1)	A
100 (P2)	C
101 (P1)	C
101 (P2)	C
102 (P1)	C
102 (P2)	B
103 (P1)	B
103 (P2)	C
104	B
105 (P1)	B
105 (P2)	B
106 (P1)	B
106 (P2)	C
107 (P1)	C
107 (P2)	C
108 (P1)	C

108 (P2)	C
109	A
110	B
111	C
112	A
113	C
114	C
115 (P1)	B
115 (P2)	C
116	B
117	C
118	C
119	C
120 (P1)	B
120 (P2)	C
121 (P1)	A
121 (P2)	C
122 (P1)	C
122 (P2)	B
123	B
124 (P1)	B
124 (P2)	B
125 (P1)	A
125 (P2)	A
126	A
127	A
128	B
129	B

* A: RLU 5,0 μ M – 10 μ M; B: RLU 3,5 μ M – 5,0 μ M; C: RLU 0,0 μ M – 3,5 μ M
Ref.

1. Joncour, Agnes; Decor, Anne; Liu, Jian-Miao; Dau, Marie-Elise Tran Huu; Baudoin, Olivier, *Chemistry – A European Journal*, **13**(19), 5450–5465, S5450/1–S5450/56 (**2007**).
- 5 2. Takao Ikariya, Shohei Hashiguchi, Kunihiro Murata, and Ryoji Noyori., *Organic Syntheses*,

Vol. **82**, p10–17 (**2005**); Coll. Vol. **11**, p17–24 (**2009**).